ULG, faculté de médecine

Notes de gastro-entérologie pédiatrique, 2 et 3 cycle

Professeur Oreste Battisti

Sommaire

Dérivé de l'ectoderme comme les voies respiratoires, l'appareil digestif se compose du trajet allant de la cavité buccale à la marge anale, ainsi que du foie, des voies biliaires et du pancréas.

Il possède de nombreuses fonctions :

- La Digestion et l'absorption des aliments, organiques et minéraux ;
- il est ainsi le 1° garant d'une bonne croissance mais aussi de moments de plaisirs ;
- Pour cela, il a besoin du foie et du pancréas exocrine ;
- Le foie est la cible potentielle de toxicités médicamenteuses et peut être concerné par les maladies métaboliques ;
- Chez l'enfant, le tube digestif est rarement le siège de tumeur ou cancer (en dehors de polype(s)), au contraire du foie qui peut aussi être le siège d'angiomes ;
- La gestion de l'eau et de minéraux est évidemment en relation avec la fonction rénale.

Il peut être concerné par de nombreuses malformations et de troubles fonctionnels.

Il est aussi à la fois cible et protecteur dans les maladies infectieuses et inflammatoires.

La chirurgie sera souvent de la partie.

Les Malformations viscérales importantes du nouveau-né

1 Les Fentes labio-palatines

Elles résultent d'une anomalie de fusion des bourgeons de la face. La fréquence est de 1 pour 1 000 naissances.

Il y a plusieurs formes anatomiques : dans la forme totale (Fig. 1), la fente intéresse la lèvre, le plancher nasal, le maxillaire supérieur (arcade dentaire et palais) et le voile du palais. Il existe des formes partielles, des formes bilatérales.

Une consultation spécialisée dans les 15 premiers jours de vie est indispensable pour définir l'attitude thérapeutique. En règle générale, les fentes labiales sont opérées avant 6 mois, et les fentes palatines avant 18 mois. Un long suivi est nécessaire pour éviter et traiter les séquelles orthodontiques, orthophoniques et esthétiques.



Fig. 1 : Fente labio-palatine droite totale

2 L'Atrésie de l'oesophage

L'atrésie de l'oesophage réalise une interruption de la continuité oesophagienne, le cul de sac inférieur étant le plus souvent fistulisé dans la trachée (Fig. 2), mais il existe plusieurs formes anatomiques. Les conséquences postnatales immédiates sont essentiellement respiratoires (fausses routes salivaires et inondation bronchique par reflux gastro-oeso-trachéal), l'impossibilité d'alimentation venant au second plan. La fréquence est de 1 pour 4 000 naissances.

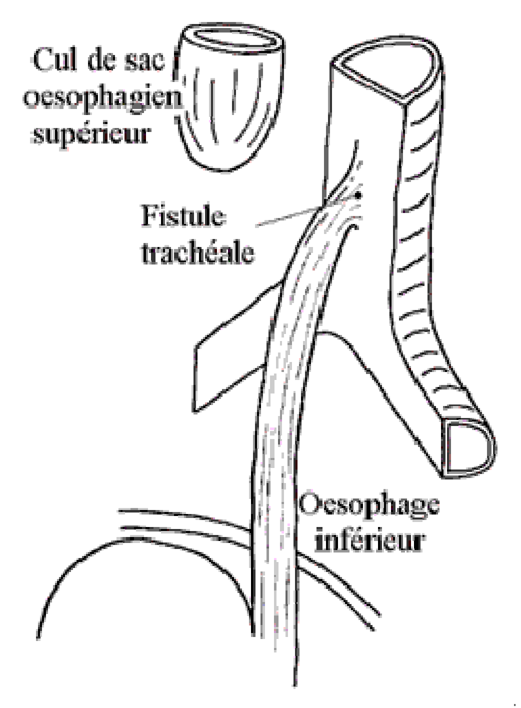


Fig. 2 : Atrésie de l'oesophage
Représentation schématique

Le diagnostic est rarement suspecté à l'échographie anténatale. C'est en règle le passage d'une sonde oesophagienne en salle de travail qui permet de l'affirmer, la sonde butant à une dizaine de centimètres. Cette manoeuvre est systématique. Il faut toujours faire le test de la seringue, en auscultant la région épigastrique tout en injectant rapidement 10 ml d'air dans la sonde : si le bruit de l'air n'est pas perçu, la sonde n'est pas dans l'estomac.

Bien que cela ne doive plus se voir, le diagnostic peut être évoqué plus tardivement, devant une hypersalivation, un encombrement, voire une détresse respiratoire : là encore, c'est l'impossibilité du passage d'une sonde qui peut l'affirmer.

L'enfant doit être transféré immédiatement par le SAMU dans un service de chirurgie pédiatrique, pour une correction chirurgicale rapide. Le bilan préopératoire doit rechercher des malformations associées (30% des cas) qui conditionnent en grande partie le pronostic. En leur absence, et si le diagnostic est précoce, le pronostic est généralement bon.

3 La Hernie congénitale de la coupole diaphragmatique

Encore appelée hernie de Bochdalek, la hernie de coupole diaphragmatique, localisée le plus souvent gauche, permet le passage des viscères intra-abdominaux dans la cavité pleurale. La fréquence est d'environ 1 pour 3 000 naissances. Les viscères herniés compriment les deux poumons, ce qui entraîne une hypoplasie pulmonaire.

Le diagnostic est le plus souvent posé avant la naissance : l'échographie obstétricale permet aussi de rechercher des malformations associées, fréquentes, surtout cardiaques. Il faut faire un caryotype foetal. En l'absence de dépistage anténatal, le diagnostic est évoqué après la naissance devant une détresse respiratoire sévère immédiate ou d'installation très rapide. Une

simple radio de face du thorax confirme le diagnostic en montrant des images hydro-aériques dans l'hémithorax (Fig. 3).

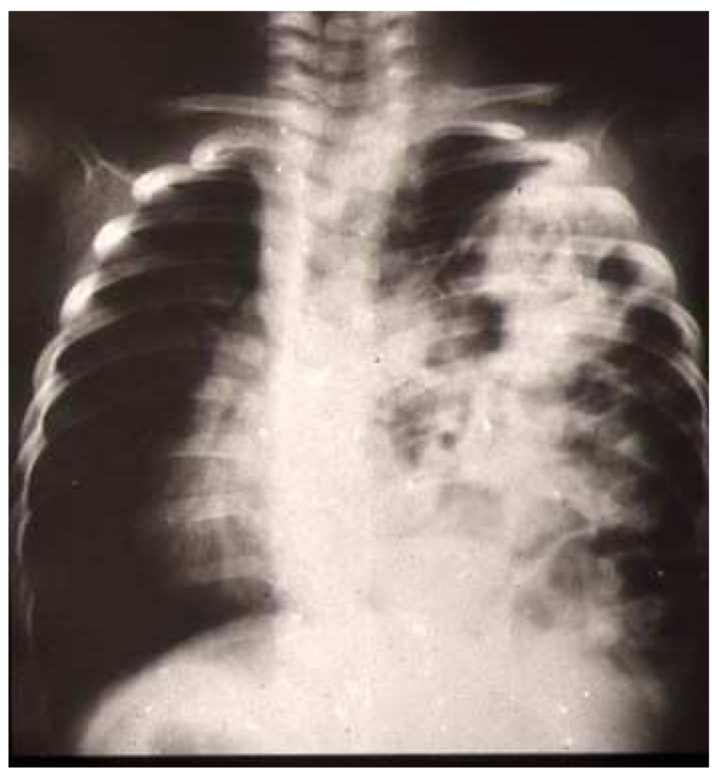


Fig. 3 : Hernie de coupole
Radio thoracique de face

Le traitement repose avant tout sur la réanimation en milieu spécialisé, l'idéal étant de pouvoir planifier la naissance et transférer au préalable l'enfant in utero dans la structure qui le prendra en charge, tout transfert postnatal étant délétère. Ce n'est qu'une fois la situation respiratoire et hémodynamique stabilisée qu'une chirurgie diaphragmatique réparatrice peut être entreprise. Le pronostic de cette malformation reste sévère.

4 L'omphalocèle et le laparoschisis

Omphalocèle et laparoschisis sont des défects congénitaux de la paroi abdominale antérieure entraînant une éviscération.

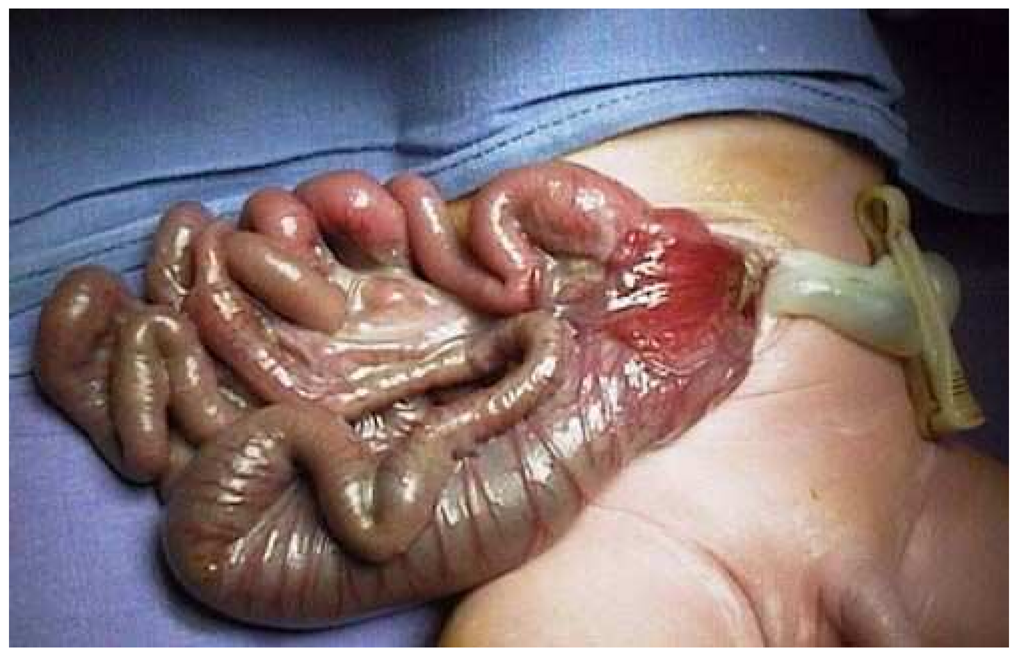
Dans l'omphalocèle, le défect est large, médian, et les viscères sont recouverts et protégés par une fine membrane amniotique translucide. Le cordon ombilical s'implante sur cette membrane, au sommet de la masse éviscérée (Fig. 4). Les malformations associées sont très fréquentes, en particulier des anomalies du caryotype. La fréquence est de 1 pour 2 000 foetus.



Fig. 4 : Omphalocèle

Le diagnostic est le plus souvent anténatal : il importe de rechercher attentivement les malformations associées et de réaliser un caryotype. Une interruption médicale de grossesse est proposée en cas d'anomalies associées graves. En l'absence de telles anomalies, le pronostic est bon, la grossesse est menée à son terme normal, avec une probabilité de survie de 90%.

Dans le laparoschisis (Fig. 5), le défect est étroit, latéralisé à droite de l'implantation du cordon qui est normale. Les viscères sont directement au contact du liquide amniotique. Il peut y avoir des lésions intestinales liées à la macération amniotique ou à des conflits mécaniques au niveau de l'orifice pariétal. Les malformations associées sont exceptionnelles. La fréquence est de 1 pour 10 000 foetus.


Fig. 5 : Laparoschisis

Le diagnostic est là aussi le plus souvent anténatal. Une surveillance échographique très rapprochée est indispensable pour dépister une souffrance intestinale qui peut faire avancer le terme de la grossesse. Le pronostic est bon, le taux de survie est de 90%.

Dans les deux cas, le diagnostic anténatal autorise un accouchement par voie basse programmé dans un centre spécialisé, ce qui permet une chirurgie réparatrice immédiate dans de bonnes conditions.

5 Les Occlusions néonatales

L'occlusion néonatale est définie par tout arrêt ou absence du transit intestinal pendant le premier mois de vie, en raison d'un obstacle situé en aval du pylore. Il s'agit d'un syndrome aux aspects variés et aux causes malformatives multiples. La fréquence est de 1 pour 1 500 naissances, toutes causes confondues.

5.1 Signes révélateurs

- **En anténatal** : l'échographie obstétricale découvre des dilatations digestives et souvent un hydramnios.
- **Après la naissance** : le syndrome occlusif au complet associe des vomissements verts, bilieux, d'une grande valeur sémiologique, un météorisme abdominal, et des anomalies de l'évacuation du méconium.

Tout nouveau-né dont le tableau clinique évoque une occlusion doit être rapidement transféré en milieu spécialisé, tout retard pouvant avoir des conséquences redoutables. Le diagnostic de siège et de nature de l'obstacle repose essentiellement sur un examen clinique complet et sur

la radiographie d'abdomen sans préparation (ASP), éventuellement sur un test de la sonde (cf. plus bas), une opacification digestive basse, une échographie.

5.2 Principales étiologies

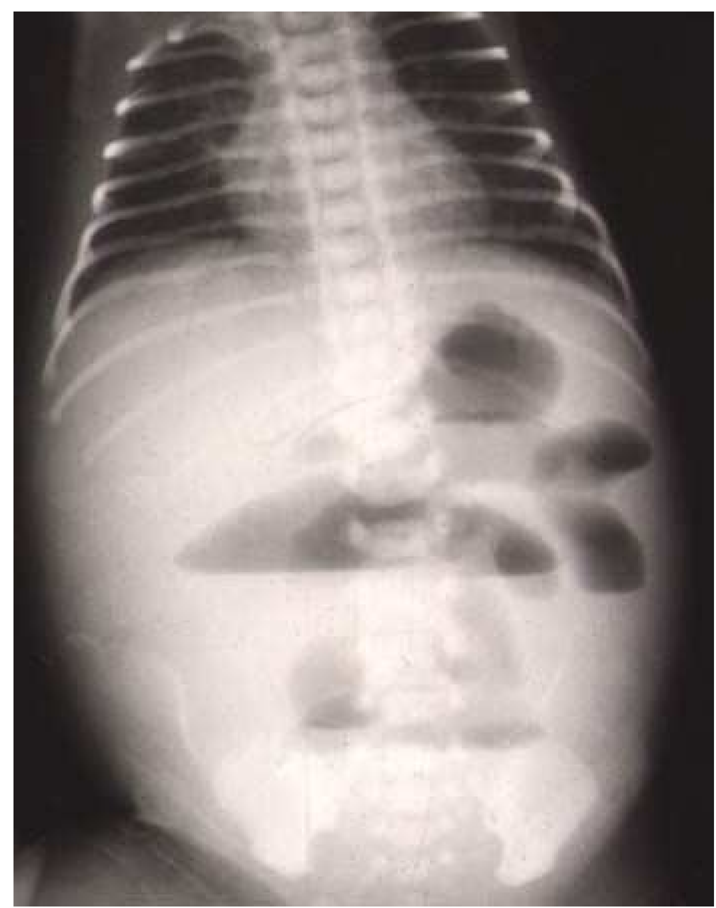
- L'Atrésie et la sténose duodénale : remarquables par la grande fréquence des malformations associées, surtout la trisomie 21. Le diagnostic est le plus souvent anténatal. En post natal, c'est un tableau d'occlusion très haute, fait de vomissements verts très précoces, sans météorisme. L'ASP en position verticale objective 2 niveaux hydroaériques, l'un gastrique, l'autre duodénal : c'est l'image pathognomonique en double bulle (Fig. 6).



Fig. 6 : Atrésie duodénale
ASP : Image en double bulle

- La Malrotation intestinale ou mésentère commun : cette anomalie des accolements péritonéaux et de la disposition du tube digestif peut être responsable soit d'un obstacle duodénal par une bride péritonéale anormale comprimant le deuxième duodénum, soit d'accidents aigus gravissimes, à type de volvulus complet du grêle, nécessitant une intervention d'extrême urgence.

- L'Atrésie du grêle et du colon : interruption de la continuité intestinale, d'origine ischémique anténatale, avec nécrose aseptique, résorption de la zone intéressée, et formation de deux culs de sac cicatriciels. Le syndrome occlusif est typique, l'ASP montre plusieurs niveaux liquides étagés (Fig. 7). Le pronostic dépend essentiellement de la longueur du grêle restant.


Fig. 7 : Atrésie du grêle
Niveaux liquides sur l'ASP

- L'**Iléus méconial :** il s'observe à la naissance, chez des enfants atteints de mucoviscidose. C'est une obstruction de l'iléon terminal par du méconium pathologique, très visqueux.

- La Maladie de Hirschsprung : elle est liée à une anomalie de l'innervation intrinsèque de la partie terminale de l'intestin, le plus souvent limitée au recto-sigmoïde, mais remontant parfois plus haut. Le segment atteint est dépourvu de cellules nerveuses ganglionnaires, il est apéristaltique, spasmé, et se comporte comme un obstacle fonctionnel. Le tableau est le plus souvent celui d'une occlusion néonatale, mais il existe des formes de révélation tardive chez l'enfant plus grand.
Le diagnostic repose sur une clinique évocatrice (météorisme très important, retard à l'élimination du méconium, vomissements bilieux. Le toucher rectal et/ou le passage d'une sonde rectale - test de la sonde - déclenchent souvent une émission de selles liquides et de gaz), sur l'ASP et le lavement baryté, sur l'absence de réflexe recto-anal inhibiteur en manométrie ano-rectale, et sur l'examen histologique d'une biopsie rectale.
Le traitement chirurgical consiste à réséquer toute la zone aganglionnaire, parfois après une phase de dérivation par colostomie.

5.3 En conclusion

Tout vomissement bilieux des premiers jours de vie doit être, a priori, considéré comme révélateur d'un problème chirurgical, et doit faire considérer très rapidement le transfert de l'enfant vers un service de chirurgie pédiatrique.

6 Les Malformations anorectales

Elles sont définies par l'absence d'un anus normal en place normale. Il faut préférer le terme de malformations ano-rectales à celui plus vague d'imperforation anale, qui englobe le même cadre. La fréquence est de 1 pour 5 000 naissances.
Il y a de nombreuses formes anatomiques en fonction du sexe, de la hauteur du cul de sac rectal par rapport au plancher pelvien, de l'existence ou non d'une fistule avec la peau ou les voies uro-génitales. Les malformations associées sont fréquentes, en particulier vertébrales ou uro-génitales.
C'est l'examen systématique du périnée à la naissance qui permet le diagnostic (Fig. 8).



Fig. 8 : Malformation anorectale chez un garçon
Absence d'anus à l'examen du périnée

L'existence chez le garçon d'une « méconiurie » traduit une fistule avec les voies urinaires.
Une radiographie d'abdomen sans préparation de profil, tête en bas, permet de déterminer la hauteur du cul de sac rectal.
Dans tous les cas, l'enfant doit être transféré rapidement en milieu chirurgical pédiatrique dès la découverte de la malformation. Les formes les plus simples peuvent être opérées radicalement à la naissance, les autres nécessitent une colostomie provisoire, l'intervention radicale étant réalisée avant l'âge de trois mois.
Le pronostic dépend grandement de la forme anatomique. La constipation est fréquente dans toutes les formes, le risque d'incontinence est important dans les formes hautes.

7 L'Exstrophie vésicale

Il s'agit d'une malformation rare, environ 1 pour 20 000 naissances, plus fréquente chez le garçon. Elle se définit comme l'absence de la paroi antérieure de la vessie et de la paroi

abdominale antérieure sous ombilicale.
La paroi vésicale postérieure est exposée à l'air sous la forme d'une plaque rougeâtre, bombante avec la poussée abdominale. Cette plaque se poursuit en haut et latéralement avec la peau. Vers le bas, l'urèthre est également largement ouvert. Le système sphinctérien et les organes génitaux sont très anormaux. Le diagnostic est évident à l'inspection (Fig. 9).

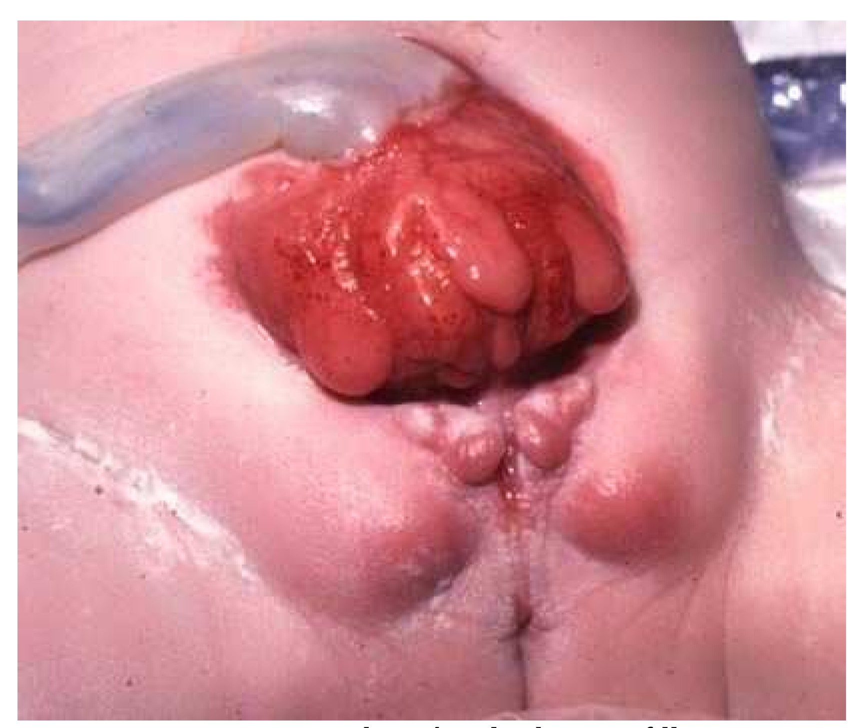


Fig. 9 : Exstrophie vésicale chez une fille

Une prise en charge immédiate à la naissance en chirurgie pédiatrique est indispensable. La correction chirurgicale est très complexe et nécessite plusieurs temps opératoires sur plusieurs années. Les risques majeurs de cette malformation sont l'incontinence urinaire dans les deux sexes et les séquelles au niveau de la verge chez le garçon.

L’Invagination intestinale aiguë

L’invagination intestinale est définie par la pénétration d’un segment intestinal dans le segment sous-jacent, par un mécanisme de retournement en doigt de gant. L’ensemble formé par le cylindre externe (invaginant), le cylindre interne (invaginé) et le ou les cylindres intermédiaires est connu sous le nom de boudin d’invagination.

1 Anatomie

Dans la forme la plus simple (Fig 1) la zone d’invagination est constituée de 3 cylindres. Le boudin ainsi formé peut à son tour pénétrer dans le segment d’aval et constituer ainsi une invagination à 5, voire même 7 cylindres. Les invaginations intestinales les plus fréquentes chez l’enfant surviennent au niveau du carrefour iléo-caecal où l’on distingue des formes iléo-coliques (Fig 2) et iléo-caeco-coliques (Fig 3). Il existe aussi des invaginations iléo-iléales ou colo-coliques.

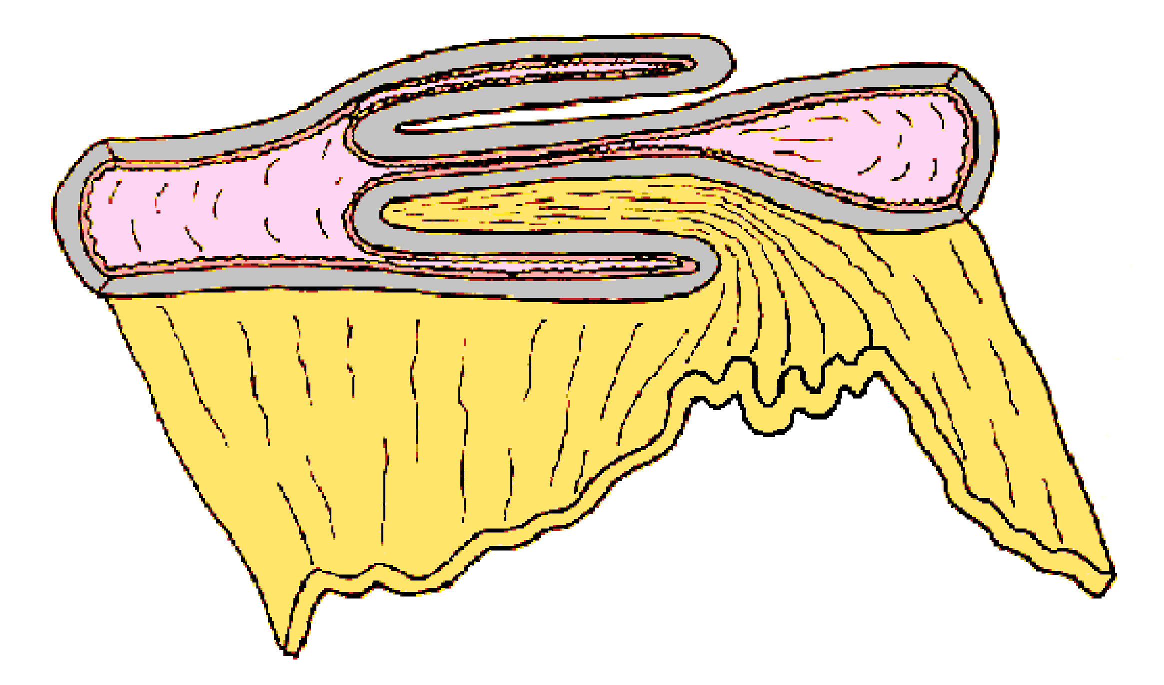
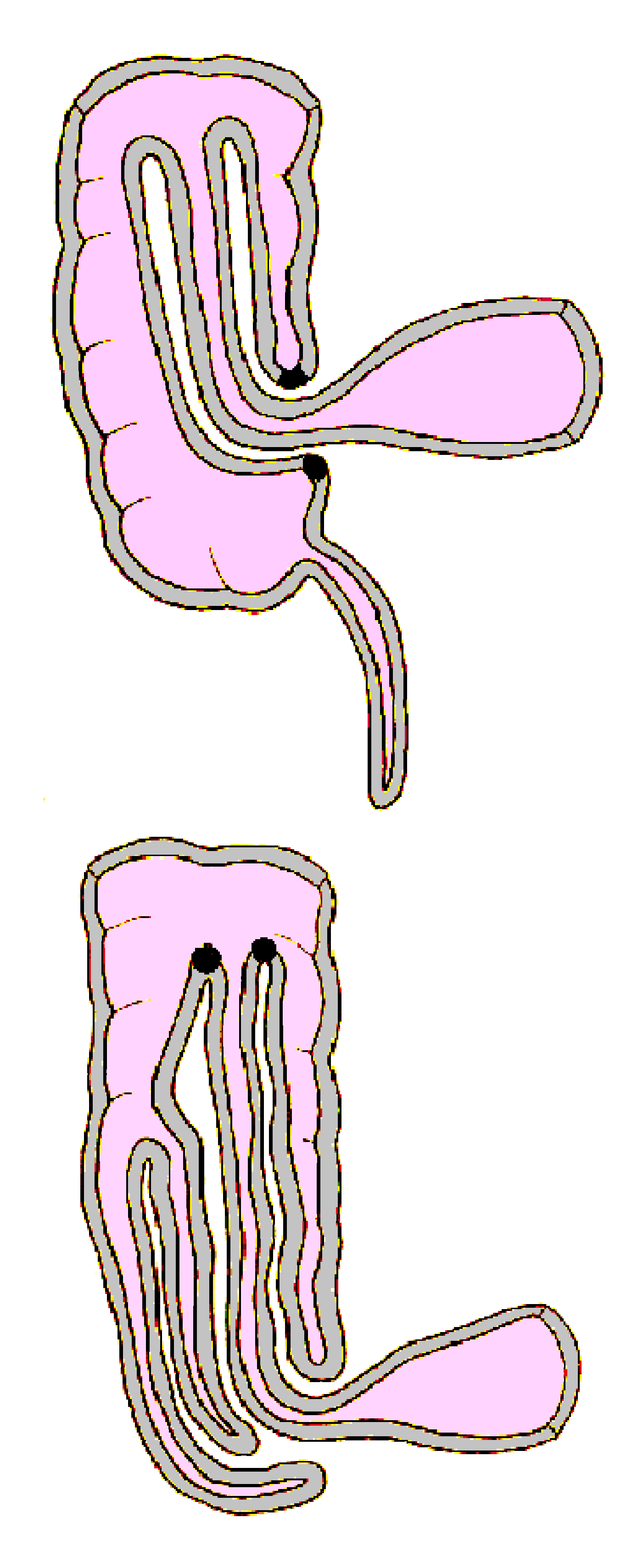


Figure 1 : Représentation schématique d'une invagination intestinale aiguë simple, à trois cylindres. Noter l'attraction et la compression du méso.



Figures 2 et 3 : A gauche, invagination iléo-colique : l'appendice et la valvule de Bauhin, en noir, sont restés en place, l'invagination est dite transvalvulaire. A droite, invagination iléo-caeco- colique : l'appendice est invaginé, la valvule de Bauhin est au sommet du boudin.

2 Physiopathologie

Dès que l’invagination est "amorcée", le péristaltisme fait progresser le boudin vers l’aval, entraînant également le méso. Cette progression est d’ailleurs limitée par la longueur du méso et les accolements anatomiques. Dès le début de l’invagination s’installe une stase veineuse et lymphatique liée à la compression au niveau du collet de l’invagination. Cette stase entraîne un oedème qui va majorer la compression, aboutissant à une interruption du flux artériel et à l’extrême à une nécrose de la paroi intestinale. C’est la compression des nerfs végétatifs et la traction sur le méso qui entraînent les phénomènes douloureux paroxystiques de l’invagination, et c’est la stase veineuse du segment invaginé qui est responsable de la présence de sang dans la lumière digestive.

3 Etiologie

Il y a deux types d’invagination intestinale aiguë : l’invagination dite primitive du nourrisson et les invaginations secondaires.

Le mécanisme étiologique des invaginations primitives du nourrisson n’est probablement pas unique, mais la cause la plus communément admise est une hypertrophie des plaques de Peyer de la région iléo-caecale, et en particulier de l’iléon terminal. Cette hypertrophie d’origine probablement virale est associée à des adénopathies mésentériques locales. Ceci entraînerait un hyperpéristaltisme local qui, en butant sur l’obstacle lié à l’hyperplasie lymphoïde, conduirait à amorcer une invagination. L’invagination primitive du nourrisson se développe toujours au niveau de la région du carrefour iléo-caecal, ce qui s’explique bien par la particulière richesse de cette région en tissu lymphoïde. Ce tissu lymphoïde est plus important chez le garçon que chez la fille, ce qui explique la prédominance masculine de l’invagination. Enfin, la quantité de tissu lymphoïde au niveau du carrefour iléo-caecal est maximale au cours des premiers mois de vie et diminue ensuite progressivement, c’est la raison pour laquelle l’invagination primitive touche le nourrisson.

Les invaginations secondaires peuvent se voir à tout âge de la vie, et en tout point du tube digestif. Leurs causes sont multiples : polypes, tumeurs, diverticule de Meckel, duplication, purpura rhumatoïde. Il existe également des invaginations post-opératoires.

4 Epidémiologie

La prévalance de l’invagination primitive du nourrisson est estimée à 2/1000. Le sexe ratio est d’environ trois garçons pour deux filles. L’âge de survenue va de 2 mois à 2 ans, avec un pic entre 6 et 9 mois. Les invaginations secondaires sont beaucoup plus rares.

5 Clinique

Dans la forme typique du nourrisson, la symptomatologie est dominée par la survenue de crises douloureuses paroxystiques à répétition. Ces douleurs se traduisent par des cris et des pleurs inhabituels, de survenue brutale. Elles sont souvent accompagnées d'une pâleur importante. Les crises durent quelques minutes et cèdent spontanément, avant de recommencer un peu plus tard de façon identique. Ces crises s'accompagnent souvent de vomissements alimentaires et d'un refus du biberon. Cette succession de crises est tout à fait caractéristique et suffit pour faire évoquer le diagnostic. Il y a fréquemment émission d'une selle normale au début des douleurs, puis le transit cesse ensuite complètement. Il est fréquent de retrouver du sang dans la couche dès ce stade, sous forme de quelques stries sanglantes, parfois une rectorragie franche, mais cette dernière est généralement plus tardive.

L'interrogatoire et l'examen physique doivent s'attacher à retrouver des antécédents infectieux récents ou des signes généraux d'accompagnement à type de fièvre ou d'adynamie.

Dans plus de la moitié des cas d'invagination intestinale aiguë du nourrisson, on peut palper le boudin d'invagination qui réalise une masse mobile, ferme, ovalaire, située dans le flanc ou l'hypochondre droit, parfois plus en aval sur le cadre colique. Le toucher rectal est nécessaire pour rechercher un signe très important : la présence de sang dans la lumière digestive. Il permet rarement de sentir la tête du boudin d'invagination. Ce dernier peut exceptionnellement s'extérioriser spontanément à l'anus.

Le tableau clinique est souvent incomplet, ce qui impose de penser systématiquement à l'invagination intestinale aiguë devant des crises douloureuses à répétition chez un nourrisson.

6 Examens complémentaires

Le diagnostic de certitude repose sur l'échographie. Entre des mains entraînées, cet examen est très fiable, permettant d'infirmer ou d'affirmer l'invagination lorsque le boudin est vu, sous la forme d'une image en cocarde ou en sandwich, avec un centre échogène et une zone périphérique hypoéchogène (fig 4).

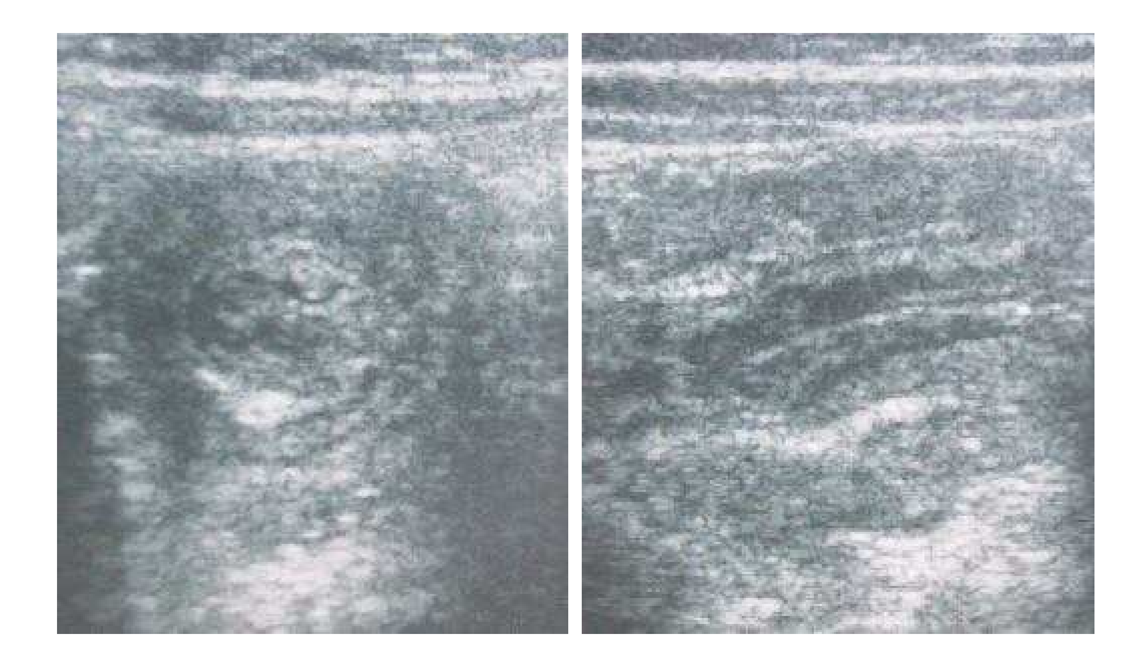


Figure 4 : Echographie d'une invagination intestinale aiguë iléo-colique du nourrisson. A gauche, image typique en cocarde, avec un centre échogène et une zone périphérique hypoéchogène, correspondant à une coupe transversale du boudin. A droite, image en sandwich du boudin en coupe longitudinale.

La radiographie d'abdomen sans préparation (ASP) peut donner des arguments en faveur de l'invagination lorsqu'elle montre la disparition de la clarté gazeuse du caecum dans la fosse iliaque droite, quelques dilatations aériques ou hydroaériques du grêle terminal et surtout l'image directe du boudin sous la forme d'une opacité mieux visible lorsqu'elle est cerclée par de l'air dans le côlon d'aval (fig 5). L'ASP permet en outre de vérifier l'absence de pneumopéritoine.

Le lavement baryté ou au produit hydrosoluble isotonique permet d'affirmer l'invagination, mais il a surtout à l'heure actuelle un intérêt thérapeutique. (cf traitement).

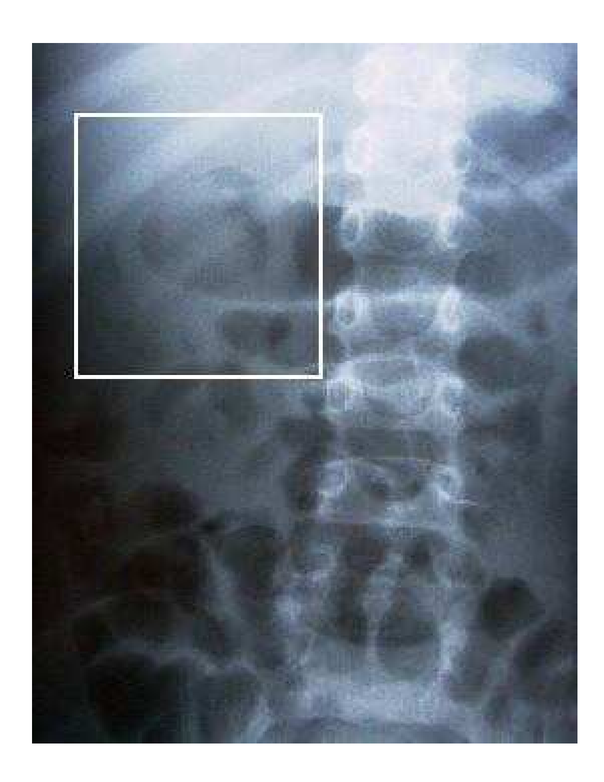


Figure 5 : Radiographie d'abdomen sans préparation d'une invagination intestinale aiguë iléo-colique du nourrisson. Image directe du boudin sous la forme d'une opacité cerclée d'air.

7 Formes cliniques

Les aspects cliniques de l'invagination intestinale aiguë du nourrisson sont nombreux. Ils sont liés aux différentes combinaisons de symptômes qui peuvent être observées, certains signes pouvant dominer le tableau. C'est ainsi qu'il existe des formes adynamiques, pouvant donner l'impression d'une maladie neurologique débutante. Il y a des formes où l'hémorragie est importante, des formes fébriles, voire même avec diarrhée, qui peuvent en imposer pour une gastro-entérite. Il existe également des formes très bien tolérées sur le plan clinique, sans signe d'occlusion, avec un début remontant parfois à plusieurs jours.

Les formes secondaires sont de diagnostic plus difficile, sauf lorsqu'il y a un contexte clinique général évocateur comme un purpura rhumatoïde. Bien souvent, le diagnostic d'invagination secondaire est suspecté par l'échographie et confirmé par l'intervention chirurgicale qui identifie la cause précise.

8 Traitement

Il existe 2 méthodes. L'invagination peut être réduite non chirurgicalement, en exerçant une contre-pression dans l'intestin d'aval, au moyen d'un lavement opaque rétrograde effectué sous contrôle radiologique, ou elle peut être réduite manuellement au prix d'une intervention chirurgicale.

8.1 Le lavement thérapeutique

est le plus souvent réalisé à la baryte et sous contrôle scopique. Il est formellement contre-indiqué dans les circonstances suivantes : altération importante de l'état général avec signes de choc et/ou état occlusif installé, existence d'un pneumopéritoine sur la radiographie d'abdomen sans préparation, ou d'un épanchement liquidien intra-péritonéal abondant, confirmé par l'échographie, ou enfin existence de signes péritonéaux manifestes ou d'une hémorragie très abondante.

Le lavement est réalisé en présence du chirurgien, sous sédation, à l'aide d'une canule obturante pour éviter les fuites. La pression de départ est de 60 à 80 cm d'eau, elle pourra être augmentée jusqu'à 120 cm au maximum. Un premier cliché doit être réalisé dès que la colonne de baryte bute sur la tête du boudin d'invagination. En moulant ce dernier, elle réalise des images en pince de homard ou en cocarde (fig 6).



Figure 6 : Lavement baryté au cours d'une invagination intestinale aiguë iléo-colique du nourrisson. Image typique en pince de homard.

La baryte sous pression refoule alors progressivement le boudin en réduisant l'invagination. Cette progression est suivie sous scopie, elle est parfois lente. Il faut savoir faire plusieurs tentatives en laissant le côlon se vidanger complètement, avant de le remplir de nouveau en augmentant un peu la pression, mais sans jamais dépasser 120 cm d'eau. Il y a souvent un arrêt plus ou moins prolongé de la progression de la baryte au niveau de la valvule de Bauhin, puis l'inondation franche, massive et très rapide de l'iléon sur une grande longueur signe la désinvagination complète (fig 7). Ceci s'accompagne d'une sédation immédiate des douleurs, le soulagement instantané de l'enfant est un excellent critère clinique de désinvagination.



Figure 7 : Lavement baryté au cours d'une invagination intestinale aiguë iléo-colique du nourrisson. Innondation rétrograde massive du grêle, signant la désinvagination.

Il existe d’autres techniques radiologiques de désinvagination que le lavement baryté, mais elles sont moins fréquemment employées. Il s’agit essentiellement du lavement à l’air sous contrôle scopique, ou du lavement à l’eau sous contrôle échographique.

Quelle que soit la technique employée, si la désinvagination a été obtenue, l’enfant doit être gardé en hospitalisation au moins jusqu’au lendemain, de façon à s’assurer de la reprise d’un transit et d’une alimentation normale et de l’absence de douleurs. Les parents doivent être prévenus d’un risque de récidive pouvant aller jusqu’à 10% après réduction hydrostatique. Avec une technique radiologique rigoureuse et en respectant scrupuleusement les contre-indications, le lavement permet de réduire 90% des invaginations intestinales aiguës primitives du nourrisson. Il n’y a plus à l’heure actuelle d’indication à une vérification chirurgicale systématique.

8.2 Le traitement chirurgical :

les indications formelles sont d’une part les contre-indications du lavement thérapeutique, et d’autre part les rares échecs de la réduction hydrostatique. D’autres indications sont possibles, demandant une discussion au cas par cas : ce sont essentiellement les récidives multiples et l’âge de survenue après 2 ans. Dans ces 2 cas, l’échographie et l’opacification ne permettent pas toujours d’être certain de l’absence de cause organique.

Sur le plan technique, la voie d’abord est adaptée à la position du boudin d’invagination palpé sous anesthésie général. Il s’agit en général d’une courte laparotomie horizontale en fosse

iliaque droite. La réduction se fait par expression manuelle du boudin à travers la paroi intestinale. Lorsque la réduction manuelle est impossible, ce qui est fréquent lorsqu'on opère une invagination non réduite par un lavement effectué dans d'excellentes conditions techniques, il faut pratiquer une résection économe suivie d'une anastomose termino-terminale immédiate. Lorsque la réduction manuelle est possible, il faut s'assurer de l'absence de nécrose intestinale et réaliser une appendicectomie de principe. Dans les suites, une hospitalisation de quelques jours permet de vérifier la reprise du transit et d'une alimentation normale. Le risque de récidive après intervention chirurgicale est inférieur à 5%.

9 Conclusion

L'invagination intestinale aiguë du nourrisson doit rester une affection bénigne, d'où l'importance d'un diagnostic précoce.

La Sténose hypertrophique du pylore

C'est une affection fréquente, caractérisée par une hypertrophie sténosante du muscle pylorique, faisant obstacle à la vidange gastrique.

1 Anatomie

L'anatomie est au mieux étudiée sur une coupe longitudinale (Fig 1). L'épaississement musculaire atteint au moins 4 mm. Cet épaississement se continue de façon progressive avec la musculeuse gastrique et présente une transition nette du côté duodénal. La longueur de cette zone d'hypertrophie musculaire peut atteindre 3 à 4 cm, et la largeur 15 à 20 mm. L'aspect extérieur et la consistance font parler d'olive pylorique. A l'intérieur de ce long canal musculaire, la muqueuse est normale, plissée longitudinalement. En amont, l'estomac est souvent hyperkinétique.

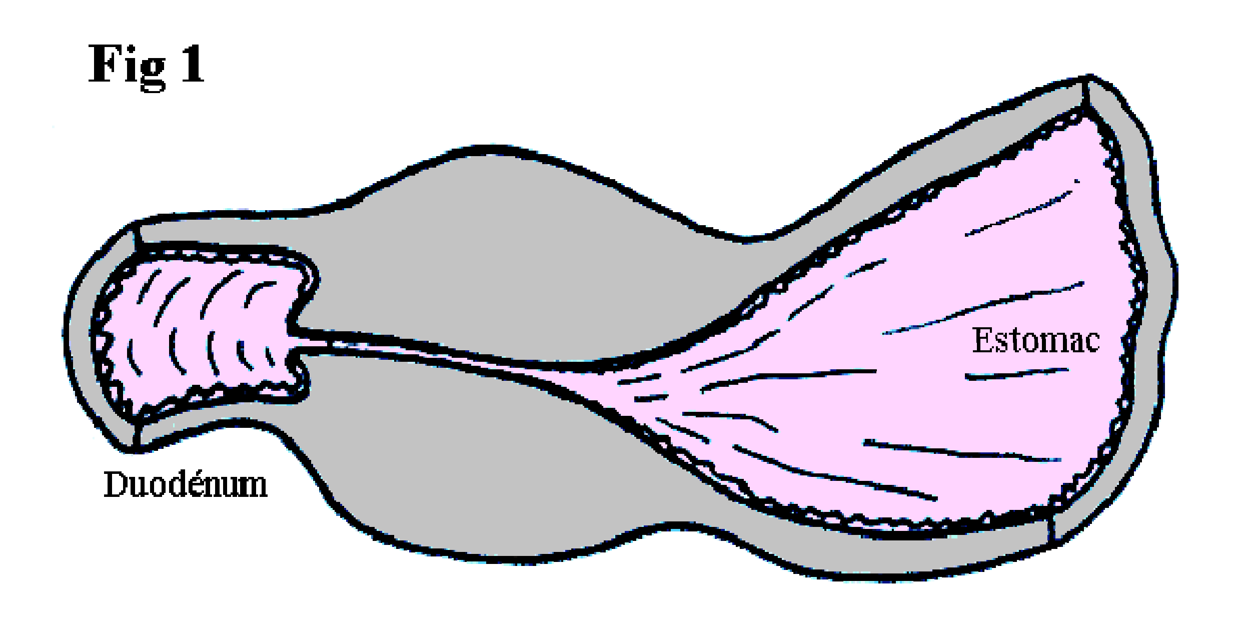


Figure 1 : Sténose hypertrophique du pylore. Coupe longitudinale de l'olive.

2 Etiologie

Elle n'est pas connue : irritation muqueuse ? hypergastrinémie ? médicaments pendant la grossesse ? anomalies de l'innervation intrinsèque ? Il y a des facteurs génétiques : la sténose du pylore est plus fréquente chez le garçon que chez la fille (4 pour 1). Lorsqu'un des parents a été opéré d'une sténose du pylore, le risque est accru pour la descendance : 19% des garçons et 7% des filles sont atteints si la mère était atteinte, 5% des garçons et 2,5% des filles sont atteints si le père était atteint, alors que l'incidence globale est de 1 à 3 pour mille. Par ailleurs, les variations saisonnières, et la survenue plus fréquente chez un premier né sont en faveur de l'existence de facteurs environnementaux.

3 Clinique

Dans la forme typique, les symptômes débutent chez un nourrisson en parfaite santé, après un intervalle libre de 3 à 4 semaines, pouvant parfois mais très rarement atteindre 2 à 3 mois (dans ce cas, on peut penser à une variante du pancréas annulaire). Le tableau est fait de vomissements, minimes au début, puis devenant abondants, en jet, toujours blancs, faits de lait caillé, survenant souvent à distance des repas. L'état général est conservé au début, mais au bout de quelques jours apparaissent une cassure de la courbe de poids, une constipation, une oligurie, et enfin des signes de déshydratation.

L'examen clinique doit rechercher des ondulations péristaltiques à l'inspection à jour frisant de l'hypochondre gauche. La palpation de l'hypochondre droit permet très souvent de retrouver l'olive pylorique, à condition que l'enfant soit parfaitement calme. Cet examen clinique doit aussi apprécier l'état général et rechercher des signes de déshydratation.

4 Examens complémentaires

L'échographie est parfaitement fiable entre des mains entraînées. L'olive a un aspect en cocarde en coupe transversale. En coupe longitudinale, on voit bien l'hypertrophie musculaire et l'allongement du canal muqueux, hyperéchogène (Fig 2). L'épaisseur du muscle est de 4 mm au moins, et les dimensions de l'olive de 13 mm de diamètre et 19 mm de long au moins. La présence de liquide de stase intra-gastrique est très évocatrice.

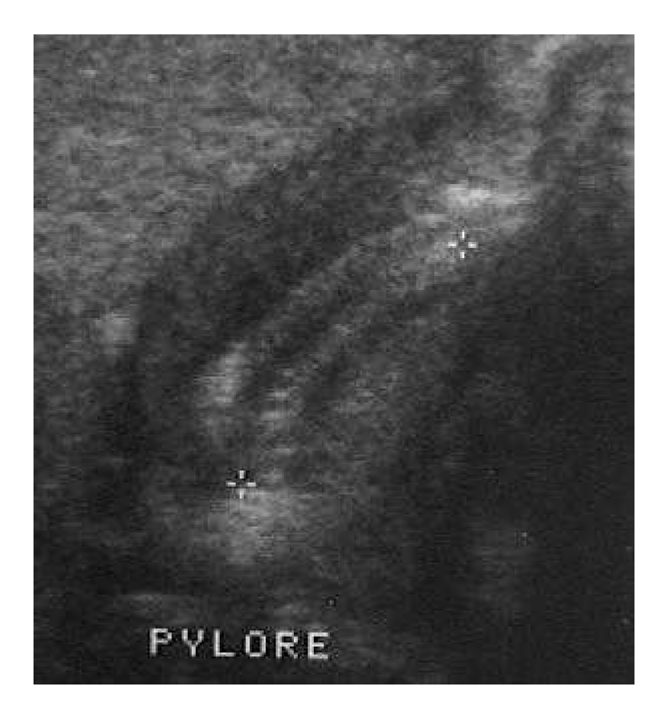


Figure 2 : échographie d'une sténose du pylore.

Les indications du **transit gastro-duodénal** sont devenues très rares. On le réserve aux rares cas où l'échographie est douteuse. L'ingestion de baryte permet de mettre en évidence la stase

et le retard à la vidange gastrique, ainsi que l'image directe de l'olive, avec son canal pylorique très fin et allongé, et son empreinte sur l'estomac et le duodénum (Fig 3a et 3b).




Figures 3a et 3b : TOGD d'une sténose du pylore.
Stase gastrique, peu de passages duodénaux, défilé pylorique très étroit.

5 Formes cliniques

L'association à un reflux gastro-oesophagien est fréquente, parfois avec hernie hiatale (syndrome de Roviralta). Dans ce cas, l'intervalle libre peut être très court ou manquer complètement, les vomissements peuvent parfois être striés de sang.

L'association avec un ictère à bilirubine libre est classique, il disparaît avec le traitement de la sténose du pylore.

La sténose hypertrophique du pylore est en règle isolée, les malformations associées sont très rares.

6 Diagnostic différentiel

La clinique et l'échographie sont en règle si typiques que le diagnostic de sténose hypertrophique du pylore est facile dans la grande majorité des cas. Il faut éliminer le reflux gastro-oesophagien, les erreurs diététiques, les intolérances alimentaires, les vomissements de cause infectieuse ou métabolique, le volvulus gastrique et les exceptionnelles dyskinésies antrales.

7 Bilan et traitement

Dès le diagnostic établi, l'enfant doit être hospitalisé en milieu chirurgical pour bilan, réanimation pré-opératoire et intervention.

Le bilan biologique doit rechercher les conséquences nutritionnelles et les perturbations hydroélectrolytiques liées aux vomissements : alcalose métabolique, hypochlorémie, hypokaliémie, déshydratation extra-cellulaire, baisse des facteurs de coagulation, hypoalbuminémie.

La période de réanimation pré-opératoire visant à corriger tous ces troubles est en général de 24 h, mais elle peut atteindre 48 à 72 h dans les cas les plus sévères. L'aspiration gastrique est nécessaire.

Le traitement est chirurgical , mené par une incision ombilicale qui ne laisse quasiment pas de cicatrice. Après extériorisation complète de l'olive (Fig 4), on réalise une pyloromyotomie extramuqueuse (section musculaire longitudinale, sans ouverture de la lumière digestive).

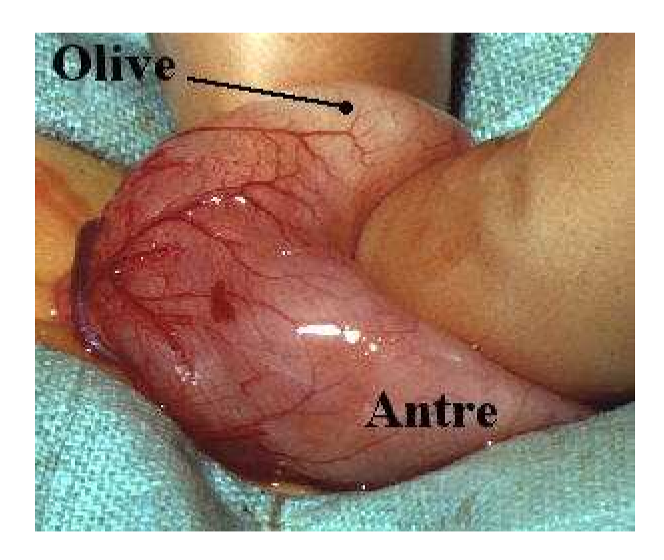


Figure 4 : aspect per-opératoire de l'olive pylorique.

La sonde gastrique est ôtée en fin d'intervention, et la perfusion après le réveil. L'alimentation est reprise progressivement 4 heures après, le régime normal est atteint dès le lendemain, autorisant la sortie 24 à 48 h après l'intervention. Quelques vomissements post-opératoires sont fréquents.

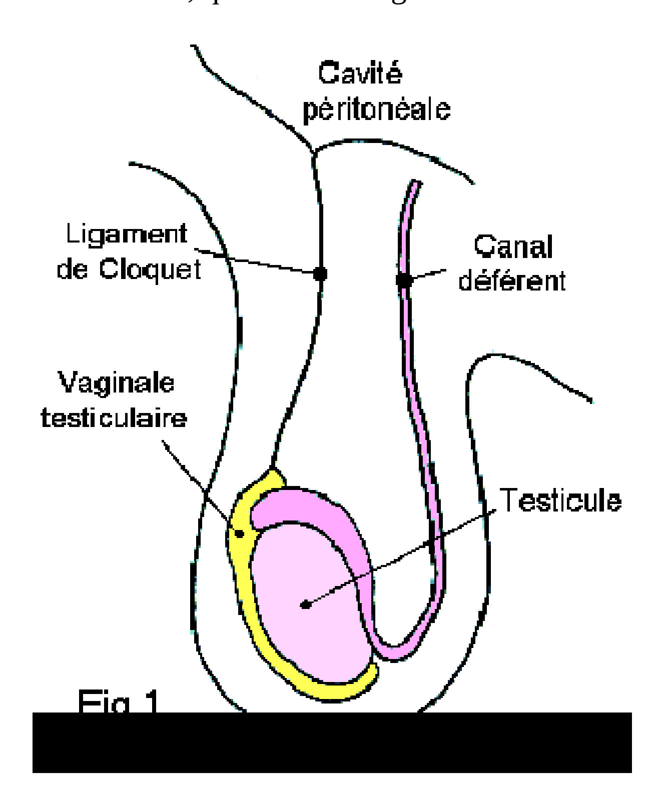
Les complications sont exceptionnelles. Une brèche muqueuse en per-opératoire doit être recherchée systématiquement, et immédiatement aveuglée par un point de suture. Une pyloromyotomie insuffisante entraîne la poursuite de la symptomatologie. Les problèmes de paroi (infection, éventration) sont prévenus par une bonne préparation pré-opératoire de la peau ombilicale.

Hernie inguinale, hydrocèle et kyste du cordon chez l'enfant

Hernie inguinale, hydrocèle et kyste du cordon sont des malformations fréquentes de l'enfant, liées à une anomalie de la fermeture du canal péritonéovaginal. Elles sont présentées ici car elles peuvent se présenter dans le cadre de douleurs abdominales, tableau d’abdomen aigu, ou aussi créer des répercussions intestinales par engagement.

1 Anatomie (Fig 1)

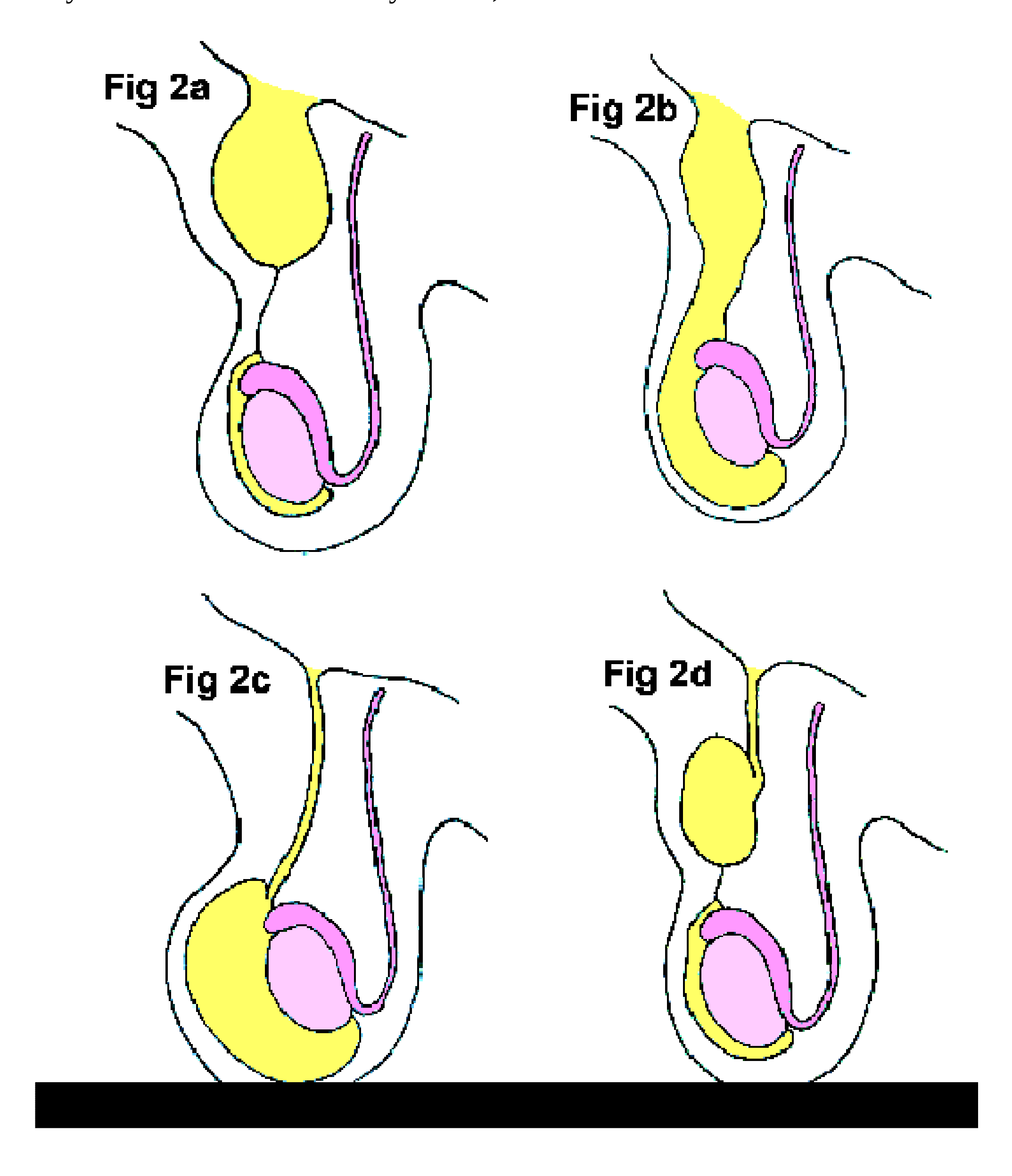
Le testicule se forme en région lombaire. Il traverse le canal inguinal au septième mois de grossesse pour atteindre la bourse. Il suit dans cette migration le canal péritonéovaginal (CPV), ce dernier s'oblitère ensuite pour former le ligament de Cloquet. Chez la fille, il existe un canal analogue, le canal de Nuck, qui s'oblitère également.



Parmi les reliquats du canal péritonéovaginal, on distingue :

1. **La hernie inguinale** (fig. 2a) où seule la partie proximale du CPV est largement perméable, autorisant l'extériorisation d'une anse intestinale.
2. **La hernie inguino-scrotale** (fig. 2b) où l'ensemble du CPV est largement perméable, le contenu herniaire pouvant descendre dans la bourse jusqu'au contact du testicule.
3. **L'hydrocèle**, collection liquidienne de la cavité vaginale, englobant le testicule. C'est un défaut de fermeture de la partie distale du CPV. Elle est dite communicante (fig. 2c) lorsqu'il persiste une fine communication avec la cavité péritonéale, cas le plus fréquent chez l'enfant.

4. **Le kyste du cordon** (fig. 2d) correspond à un défaut de fermeture de la partie moyenne du CPV. Comme l'hydrocèle, il est souvent communicant.



2 Epidémiologie

La prévalance de la hernie inguinale est de 3 à 4%. Elle est plus fréquente chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme, chez le garçon que chez la fille, du coté droit que du coté gauche. Elle est parfois bilatérale (10% des cas), surtout chez le prématuré (50%).

3 Clinique

Chez le garçon, la hernie inguinale réalise une tuméfaction intermittente, extériorisée lors des cris ou des efforts. Cette tuméfaction est impulsive, non transilluminable, et elle s'étend depuis l'orifice inguinal vers la racine de la bourse, devant le pubis (fig.3). Dans la forme

inguino-scrotale, fréquente chez le prématuré, les anses intestinales peuvent descendre jusque dans la bourse. La hernie est réductible, avec un gargouillement caractéristique. Il faut toujours vérifier l'autre coté (interrogatoire des parents), et examiner les testicules à la recherche d'une insuffisance de la migration testiculaire parfois associée.



Figure 3 : Hernie inguinale droite

Chez la fille avant l'âge de 3 mois, c'est fréquemment l'ovaire qui s'extériorise dans la hernie inguinale : on parle alors de "hernie de l'ovaire". Il s'agit d'une tuméfaction ovoïde, ferme, de 10 à 15 mm de grand axe, siégeant à la racine de la grande lèvre, devant le pubis ou devant l'orifice externe du canal inguinal. Cette tuméfaction est mobile et indolore, elle ne doit pas être prise pour une adénopathie, de localisation toujours plus externe. Il ne faut surtout pas tenter de réduire ces hernies en raison du risque important de léser l'ovaire.

Chez la fille plus grande, le contenu herniaire est toujours intestinal, et la sémiologie rejoint celle du garçon.

L'hydrocèle est une tuméfaction scrotale ovoïde permanente, englobant le testicule et laissant libre l'orifice inguinal superficiel (Fig 4 et 5). Elle peut donner une coloration un peu bleutée à la peau scrotale lorsqu'elle est volumineuse (Fig 6). Elle est transilluminable (Fig 7). Son volume est souvent variable dans le temps, ce qui prouve son caractère communicant. Il n'est pas toujours facile de palper le testicule au sein d'une hydrocèle dont la paroi est très tendue.

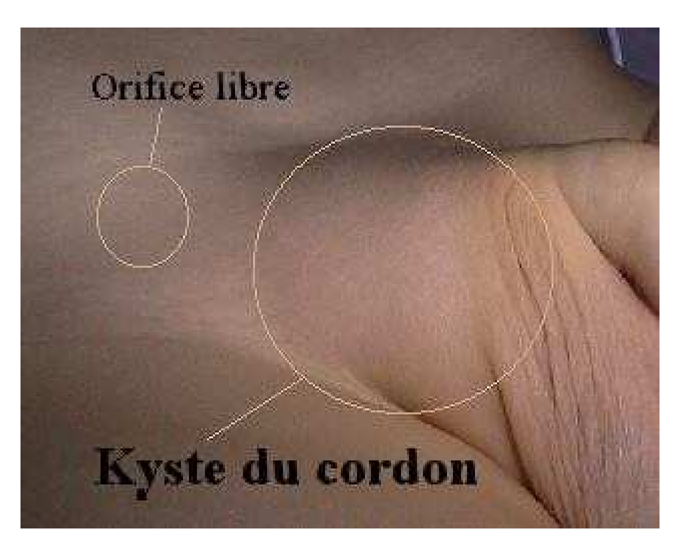
 

Figures 4 et 5 : Hydrocèle vaginale

Figures 6 et 7 : Volumineuse hydrocèle bilatérale. Noter la coloration bleutée du scrotum.
A droite, aspect en transillumination.

Le kyste du cordon réalise une tuméfaction inguinale ou de la partie haute de la bourse qui peut faire évoquer une hernie inguinale, mais cette tuméfaction est permanente, mobile, transilluminable, et elle laisse libre l'orifice inguinal superficiel (Fig 8 et 9). Il peut parfois y avoir une impression de pseudo-réduction du kyste lorsqu'on appuie dessus, mais en fait, il ne fait que s'engager superficiellement dans le canal inguinal, et ressort presque aussitôt. Cette tuméfaction n'englobe pas le testicule qui est toujours facilement palpable en dessous.





Figures 8 et 9 : Kyste du cordon, transillumination à droite

Le diagnostic différentiel repose uniquement sur la clinique. Il est parfois difficile d'être sûr du diagnostic lorsque seuls les parents ont vu la tuméfaction inguinale, d'où l'importance de l'interrogatoire. Chez l'enfant, il n'est pas possible par le seul examen physique d'affirmer ou d'infirmer l'existence d'une hernie inguinale lorsqu'elle n'est pas extériorisée. L'échographie n'est d'aucune aide, elle n'a pas indication dans la pathologie du canal péritonéovaginal de l'enfant.

La complication des hernies inguinales est l'étranglement. Il survient dans la majorité des cas dans les trois premiers mois de vie. La hernie devient douloureuse, tendue, dure, irréductible. Il y a fréquemment des vomissements si la situation dure quelques heures. Le diagnostic est facile lorsque la hernie était connue. Lorsque l'étranglement est révélateur, la négativité de la transillumination et l'engagement de la tuméfaction dans l'orifice inguinal superficiel permettent facilement d'éliminer une hydrocèle ou un kyste du cordon. Le risque de la hernie étranglée se situe à deux niveaux. L'incarcération de l'intestin entraîne une occlusion (Fig 10) et un risque de nécrose, et par ailleurs, il y a un risque majeur d'infarcissement du testicule.

Chez la fille, l'étranglement d'une hernie inguinale à contenu intestinal est exceptionnel, mais chez le nourrisson, l'ovaire extériorisé est à haut risque de torsion. La tuméfaction devient alors plus volumineuse, sensible ou douloureuse, et fixe.




Fig 10 : Radiographies d'abdomen sans préparation montrant des signes d'occlusion du grêle chez un nourrisson ayant une hernie inguinale étranglée depuis 24 heures. A gauche, ASP couché, à droite, ASP en position verticale.

4 Le traitement

4.1 Les méthodes

Le bandage herniaire est à récuser : il est inutile, mal toléré sur le plan cutané et peut même être délétère pour la vascularisation du testicule.

Le taxis consiste à réduire manuellement une hernie engouée ou étranglée. Cette manoeuvre se fait sur un enfant calme, après administration intra-rectale de 0,5 mg/kg de Valium®. Il ne faut pas appuyer sur la hernie, mais la presser latéralement pour réduire d'abord l'oedème et le contenu intestinal, l'anse incarcérée réintégrant ensuite la cavité péritonéale lorsqu'elle est vide.

La chirurgie est réalisée en général en hospitalisation ambulatoire, sauf en urgence ou chez le prématuré. Le geste est plus simple dans son principe que chez l'adulte, car il n'y a pas de réfection pariétale, sauf volumineuse hernie inguino-scrotale. Le sac herniaire péritonéal est simplement réséqué par une courte incision inguinale.

4.2 Les indications

Elles reposent sur quelques grands principes.

1 - Toute hernie inguinale diagnostiquée doit être opérée.

Ce principe est lié aux complications parfois gravissimes des étranglements herniaires, à mettre en balance avec la grande simplicité de la cure chirurgicale à froid d'une hernie inguinale. Devant un tel risque, la possibilité théorique de guérison spontanée des hernies

inguinales dans les premiers mois de vie n'entre pas en ligne de compte, d'autant que c'est précisément à cet âge que le risque est maximum.

2 - Il n'y a pas d'âge minimum pour opérer une hernie inguinale.

La raison en est la même que pour le principe précédent, d'autant que le "risque anesthésique" ne dépend pas de l'âge et reste bien inférieur au risque de complication grave. Si la hernie est bien tolérée, l'intervention est programmée dans un délai de quelques jours à quelques semaines. S'il s'agit d'une hernie de l'ovaire, l'intervention doit être réalisée dans les 2 à 3 jours qui suivent, au maximum. Chez le prématuré hospitalisé en néonatologie, la hernie doit être corrigée juste avant la sortie à domicile.

3 - En cas d'étranglement, si la hernie a pu être réduite par taxis, l'enfant est gardé en observation jusqu'au lendemain, et l'intervention est prévue 3 à 6 jours plus tard au maximum, le temps que disparaisse l'oedème local.

4 - Le taxis est contre-indiqué :

- En cas de hernie de l'ovaire avec suspicion de souffrance ovarienne.
- En cas d'étranglement évoluant depuis plusieurs heures, avec signes nets d'occlusion.

Dans ces deux cas, la correction chirurgicale doit alors être réalisée en urgence, avec un risque très important pour la gonade dans les deux cas, et pour l'intestin dans le deuxième cas.

5 - Dans la très grande majorité des cas, il n'y a pas d'indication à opérer une hydrocèle ou un kyste du cordon, sauf persistance après l'âge de 4 ou 5 ans, et s'ils sont volumineux et/ou gênants. Ces deux pathologies ne comportent pas de risque évolutif, et guérissent souvent spontanément.

Les formes d'Appendicites de l'enfant

Les appendicites de l'enfant restent un problème de tous les jours pour les médecins et les chirurgiens. Rares au cours de la première année de la vie, elles peuvent se voir chez l'enfant de moins de 3 ans prenant souvent un aspect trompeur et soulevant de nombreux diagnostics différentiels. Le diagnostice doit être **précoce** pour éviter l'évolution vers la péritonite.

1 Forme typique de l'enfant de plus de 4 ans

1.1 Clinique

Elle se caractérise par :
- trois signes fonctionnels :

- la douleur de la fosse iliaque droite,
- les vomissements ou
- un simple état nauséeux ;
  L'arrêt des matières et des gaz n'a pas de valeur sérieuse à la période précoce,

- par deux signes généraux :

- la fièvre à 38° - 38°5
- l'accélération du pouls.

- par deux signes physiques :

- la douleur provoquée iliaque droite au point de Mac Burney,
- la défense de la paroi abdominale à la palpation de la fosse iliaque droite, parfois remplacée par une contracture localisée faisant redouter une réaction péritonéale.

1.2 Examens complémentaires

1.2.1 La radiographie d'abdomen sans préparation peut montrer l'existence d'un coprolithe appendiculaire, un iléus réflexe sur la dernière anse grêle, un défaut de pneumatisation du caecum, un épanchement péritonéal.

1.2.2 La numération formule sanguine montre souvent une hyperleucocytose à polynucléaires égale ou supérieure à 10 000 ; parfois une leucopénie.

1.2.3 Les transaminases sont normales.

1.2.4 Pas d'infection urinaire.

Dans l'appendicite retro-coecale, la douleur est plus postérieure, au-dessus de la crête iliaque droite, voire lombaire droite, il existe un psoitis. L'appendicite pelvienne donne des signes atypiques : douleur sus-pubienne, signes d'irritation vésicale ou rectale.
Un tel tableau clinique impose une intervention chirurgicale.

1.3 Diagnostic différentiel se pose avec :

1.3.1 Une adénite mésentérique : on retrouve des antécédents de maladies respiratoires ou digestives, la douleur est mal localisée, la fièvre est élevée. Le diagnostic reste souvent porté à l'intervention.

1.3.2 Les infections des voies urinaires : toute douleur abdominale non étiquetée doit entraîner un examen cyto-bactériologique des urines, voire une urographie intra-veineuse.

1.3.3 Une pneumonie droite peut entraîner une défense abdominale, l'examen radiologique pulmonaire montrera une opacité franche lobaire qui évitera une intervention.

1.3.4 Un diverticule de Meckel peut stimuler une appendicite, sa recherche systématique per-opératoire s'impose.

1.3.5 Chez la fillette en période pré-pubertaire, il faut penser à une origine ovarienne des douleurs abdominales.

1.3.6 L'hépatite virale : le dosage des transaminases est utile dans certains syndromes douloureux de l'enfant.

1.3.7 Enfin, certaines maladies peuvent entraîner des douleurs abdominales : **purpura rhumatoïde**, **gastro-entérites**, **tumeurs abdominales**, **épilepsie abdominale**.

2 L'appendicite de l'enfant de moins de 3 ans

Elle est fréquente et grave, se caractérisant par un diagnostic tardif, l'enfant étant vu par le chirurgien au stade d'abcès ou de péritonite. Le début est trompeur ayant fait évoquer une gastro-entérite, une affection O.R.L. ou respiratoire avec, parfois, prescription d'antibiotiques. La fièvre est toujours présente, élevée à 39°, les vomissements sont abondants, la diarrhée est quasiconstante, l'enfant est fatigué, geignard, il a un faciès altéré d'infecté. L'abdomen est météorisé, il existe une défense localisée, voire même une contracture. L'examen sous anesthésie générale retrouve souvent un plastron appendiculaire. L'examen radiologique de cette occlusion fébrile montre souvent la coprolithe appendiculaire.

3 Formes anatomiques de l'appendicite

L'infection peut rester localisée à la lumière appendiculaire (appendicite aiguë) ; l'abcès appendicualaire est une péritonite localisée. Les péritonites par perforation appendiculaire peuvent être généralisées à toute la cavité péritonéale sans cloisonnement ou à foyers

multiples, faites de collections suppurées cloisonnées dans la cavité péritonéale (méso-caelique, cul de sac de Douglas, sous-phrénique droit ou gauche,...).

4 Traitement

Le traitement est **l'appendicectomie** conduite par incision de Mac Burney dans la fosse iliaque droite. La difficulté opératoire n'est pas toujours parallèle à la gravité mais plutôt due aux positions anatomiques. La toilette péritonéale en cas d'abcès ou de péritonite peut nécessiter une laparotomie médiane, suivie de drainage. La précocité de l'intervention évite la perforation et la péritonite. La mortalité est devenue rare du fait des progrès de la réanimation.

5 Complications des appendicites et des appendicectomies

5.1 Les complications infectieuses sont les plus fréquentes :

5.1.1 Les péritonites localisées correspondent à un foyer infecté dans une partie de la cavité abdominale (abcès sous-phrénique, abcès de Douglas,...).

5.1.2 Le lâchage du moignon appendiculaire se manifeste vers le 5ème jour par une douleur brutale de la fosse iliaque droite, avec fièvre, défense localisée ; une réintervention d'urgence s'impose.

5.1.3 Le syndrome du 5ème jour : complication d'une appendicectomie sur appendice sain, se traduit le 5ème jour par une douleur brutale de la fosse iliaque droite, avec fièvre à 39°, défense localisée, iléus de carrefour. La réintervention chirurgicale d'urgence s'impose pour effectuer une toilette péritonéale et un drainage.

5.1.4 Les péritonites généralisées à foyers multiples, graves, correspondent à une appendicite insuffisamment drainée ou à un syndrome du 5ème jour négligé. Elles associent un syndrome infectieux sévère, un syndrome occlusif et péritonéal. Elles sont exposées à des complications septicémiques avec collapsus, défaillance cardiaque et rénale. Elles nécessitent un traitement chirurgical par laparotomie médiane sous couvert d'une réanimation intensive.

5.2 Les complications occlusives relativement fréquentes :

5.2.1 soit précoce : avec agglutination d'anses

5.2.2 soit tardive : après le premier mois, par occlusion sur bride.

L'appendicite est une affection fréquente de l'enfant, pouvant se manifester par un tableau trompeur, notamment avant trois ans. L'appendicectomie requiert une technique rigoureuse, avec toilette péritonéale et drainage de tous les foyers infectieux en cas de péritonite.

L'appendicectomie est une intervention fréquente et est habituellement considérée comme bénigne. En fait, si les complications postopératoires sont relativement rares, elles peuvent

prendre des proportions inquiétantes au point de mettre, dans certains cas, le pronostic vital en jeu.

Lecture supplémentaire pour les curieux : physiopathologie de l'entérocolite nécrosante du nouveau-né

Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns

INTRODUCTION — Necrotizing enterocolitis (NEC), a syndrome of intestinal necrosis, is the most common gastrointestinal emergency in the newborn infant [1] . First described in 1965, the etiology of NEC is uncertain in most cases [2-4] . Although early recognition and aggressive treatment of this disorder has improved clinical outcomes, NEC accounts for substantial long-term morbidity in survivors of neonatal intensive care.

NEC occurs in 1 to 3 per 1000 live births and 1.0 to 7.7 percent of admissions to neonatal intensive care units [5] . The incidence is greatest in infants with birth weight less than 1500 g, occurring in 2 to 10 percent of such infants, and decreases with increasing gestational age [3,4,6,7] .

The pathology and pathogenesis of NEC are reviewed here. The clinical features and treatment of this disorder are discussed separately. (See "Clinical features and diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns").

PATHOLOGY — The pathology of NEC consists of intestinal infarction [8,9] . The specific findings vary and depend upon the progression of the disease and the presence of underlying pathogenic factors. The terminal ileum and colon are involved in the majority of cases, although the entire gastrointestinal tract is affected in severe cases.

The bowel appears distended and hemorrhagic on gross examination. Subserosal collections of gas occasionally are present along the mesenteric border. Gangrenous necrosis occurs on the antimesenteric border, and perforation may be present. As the gut heals, thickening of the bowel wall, fibrinous adhesions, and areas of stenosis appear.

The major histologic findings in NEC are mucosal edema, hemorrhage, and transmural bland necrosis. Other findings include acute inflammation, secondary bacterial infiltration, and collections of gas. Vascular thrombi are rare.

PATHOGENESIS — The etiology of NEC is unknown, but it is probably caused by multiple factors in a susceptible host. Factors implicated in the pathogenesis of NEC include prematurity, milk feeding, medications, circulatory instability, infection, and impaired mucosal defense. These factors act together to cause mucosal injury, which appears to be the initial event (show figure 1). However, prematurity and milk feeding are the only consistent risk factors identified by epidemiologic studies for NEC [4,10] .

Prematurity — Most cases of NEC occur in premature infants born before 34 weeks gestation who have been fed enterally. Immaturity of the gastrointestinal tract, including luminal function, motility, and barrier function, may predispose the preterm infant to NEC [11] . The permeability of the gut is greater in preterm than term infants. As a result, macromolecular uptake of foreign antigens and bacterial translocation are increased. Exposure to glucocorticoids matures intestinal barrier function, and antenatal treatment has been proposed to reduce the incidence of NEC [12,13] . (See "Antenatal use of glucocorticoids in women at risk for preterm delivery", section on Reduction of IVH, NEC, NNM, infection).

Small intestinal motility also is lower and less organized in preterm than in term infants [14] . Poor motility can disturb feeding tolerance and result in stasis, bacterial overgrowth, and bowel distention that may lead to the development of NEC. Immature systemic and mucosal immune defense systems also may contribute.

Milk feeding — More than 90 percent of infants who develop NEC have received milk feeding, although NEC also occurs in infants who have never been fed. Enteral feeding may contribute to the pathogenesis of NEC because human milk and commercial formulas serve as substrates for bacterial proliferation in the gut. Newborns partially malabsorb the carbohydrate and fat constituents in milk. As a result, reducing substances, organic acids, carbon dioxide, and hydrogen gas are produced by bacterial fermentation of these nutrients. In animal studies

using an intestinal loop model, a mixture of casein, organic acids, and low pH created a favorable milieu for infiltration of cellular elements and vasoactive compounds, leading to mucosal injury [15] .

Although few studies are available, a variety of feeding-related factors do not appear to be important in the development of NEC:

- The rate of advancement of feedings has not been associated with the risk of NEC [16,17] . In a trial of 185 premature infants, the incidence of NEC was similar in infants whose volume of formula was increased by 15 or 35 mL/kg per day [16] . The lack of a relationship between the rate of feeding advancement and NEC also was supported in a systematic review by the Cochrane database [17] .
- The timing of the initiation of feedings (before or after four days) was not related to NEC in another report from the Cochrane database [18,19] . Further delaying the initiation of enteral feeding in at-risk infants also is not protective. (See "Nutritional composition of human milk and preterm formula for the premature infant").
- Providing minimal enteral or trophic feeding does not increase the incidence of NEC [19-21] .

Human milk — Human milk, compared to formula, is more protective against NEC in premature infants. Factors present in human milk may play a role in this protection by reducing inflammation or the invasion of antigens in the gastrointestinal tract. These factors include platelet activating factor acetylhydrolase, secretory Immunoglobulin A, cytokines (IL-10, IL-11), epidermal growth factor [22] , nucleotides, glutamine, and antioxidants such as vitamin E, carotene, and glutathione. The benefits of human milk compared to formula in reducing the risk of NEC are discussed elsewhere. (See "Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants" and see "Infant benefits of breastfeeding", section on Gastrointestinal function)

Medications — The administration of hyperosmolar medications and/or formulas can cause mucosal injury and result in NEC [23] . Oral medications such as theophylline, multivitamins, or phenobarbital contain hypertonic additives that might irritate the intestinal mucosa. Instillation of hyperosmolar contrast agents into the bowel for diagnostic radiographic studies also can cause mucosal injury because of fluid shifts, bowel distention, and ischemia. Isotonic contrast agents should be used to avoid this complication. Hyperosmolar formulas, such as those concentrated above recommended strengths or containing multiple additives, should be avoided in the first few weeks after birth.

Histamine type 2 receptor (H2) antagonists, such as cimetidine, ranitidine, and famotidine, are associated with higher rates of NEC. This was illustrated in a report from the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network [24] . In this study of 11,072 premature infants (birth weight 401 to 1500 g) from 1998 to 2001, the incidence of NEC was 7.1 percent. Infants with NEC compared to matched controls were more likely to have received H2-antagonists (OR 1.71, 95% CI 1.34 to 2.19). A possible explanation for this finding is that gastric acidity, which may reduce the risk of NEC by inhibiting bacterial growth [25] , was lowered by the use of H2-antagonists.

Circulatory instability — The pathogenesis of NEC has been attributed to an ischemic insult to the gastrointestinal tract, although most infants with NEC have not had an obvious perinatal hypoxic-ischemic event [7,26,27] . Circulatory events that have been implicated in the development of NEC include perinatal asphyxia, recurrent apnea, hypoxia from severe respiratory distress syndrome, hypotension, patent ductus arteriosus, heart failure, umbilical arterial catheterization, anemia, polycythemia, and exchange transfusion [28-30] . A diminished blood supply to the gut may contribute to the pathogenesis of NEC in infants exposed to cocaine [31] .

Despite these observations, the predisposing role of circulatory instability remains unproven [7,27] . In case-controlled studies, episodes of hypoxia and/or hypotension occur with the same frequency in premature infants with or without NEC [32] . In addition, other manifestations of hypoxic-ischemic injury (eg, acute tubular necrosis and intraventricular hemorrhage) do not correlate with the development of NEC.

These findings have led to the hypothesis that a subtle reduction in blood flow and subsequent reperfusion occurring in response to hypoxia may contribute to bowel injury. Although the regulation of mesenteric blood

flow in the newborn is poorly understood, one small prospective trial reported that high vascular resistance of the superior mesenteric artery determined by doppler flow velocity on the first day of life was associated with an increased risk of NEC [33] . In a prospective case-controlled study of term infants with congenital heart disease, persistent diastolic flow reversal in the abdominal aorta was associated with increased risk of NEC [34] .

Infection — The role of gastrointestinal microorganisms in the pathophysiology of NEC is uncertain. Invasion of intestinal tissue by intestinal microflora can occur after ischemic damage to the mucosal barrier. In addition, primary invasion of the gut by enteric bacteria is an alternative mechanism that may be important in clusters or outbreaks of NEC. Specific organisms have characteristics that can result in NEC. For example, Clostridial species produce toxins, are associated with pseudomembrane formation, and produce submucosal and subserosal gas blebs and intestinal gangrene [35] . Injury caused by infectious agents may be aggravated by inflammatory mediators. (See "Inflammatory mediators" below).

Approximately 20 to 30 percent of infants with NEC have associated bacteremia, although it probably represents bacterial translocation through the damaged intestinal mucosa [4] . Bacterial organisms usually found in the distal gastrointestinal tract have been recovered from the blood and peritoneal cavities. These organisms include Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas, and Clostridium difficile [7,8,36] .

In addition to these bacteria, viral and fungal pathogens have been isolated in some sporadic cases of NEC and in epidemic outbreaks. Virus particles have been isolated from the stools of infants with NEC and their caregivers, including their mothers, the midwives, and the nursery nursing staff.

However, NEC cannot be attributed to an infectious agent in many cases. For example, in many epidemics of NEC, specific organisms are not isolated or they also are present in the stools of infants without NEC.

The use of molecular techniques may prove to be a useful tool in evaluating the role of infection in the pathogenesis of NEC. In a small prospective study, stool samples from 12 infants <34 weeks who were admitted to the neonatal intensive care unit were analyzed using PCR and gel electrophoresis [37] . Clostridium perfringens was recognized during the first two weeks of life in the three infants who later developed NEC, but not in the nine infants who did not. Additional studies using molecular techniques may help to clarify the role of C. perfringens and other infectious agents in the pathogenesis of NEC.

Impaired mucosal defense — Premature infants are susceptible to the development of NEC because immunologic and gastrointestinal immaturity result in altered host resistance. Mucosal defense in the gut is mediated by several interrelated components [38,39] . Factors that contribute to innate resistance include luminal pH, enzymes, mucins, epithelial barriers, and gut motility, as well as nonspecific antimicrobial factors such as lactoferrin and lysozyme.

Premature infants have lower concentrations or more immature function of components that contribute to mucosal defense than do term infants [4] . As an example, secretory IgA, the major gastrointestinal immunoprotective antibody, is absent from the human intestinal mucosa at birth. Furthermore, the intestinal mucin barrier is immature in premature infants. As a result, infants are more susceptible to enteric infections or mucosal inflammation [1] .

Growth factors, such as epidermal growth factor (EGF), are important in intestinal development and preservation of gut barrier function [40] . Studies in an EGF receptor mice knockout model demonstrate hemorrhagic necrosis, pathologic findings similar to that seen in infants with NEC [41] . Other animal studies showed EGF supplementation reduced the incidence of NEC in a neonatal rat model of NEC [42-45] . In a study of neonates with gestational ages ≤32 weeks gestation, infants who developed NEC had lower salivary epidermal growth factor (sEGF) levels at one week of age when compared to infants without NEC [46] . In infants with NEC compared to those without NEC, there was also a greater increase in sEGF levels from week one to week two of life. Although further investigations on the role of EGF in the pathogenesis of NEC are required, there may be a role for EGF in either predicting or preventing NEC [47] .

Inflammatory mediators — Inflammatory mediators, including tumor necrosis factor (TNF), interleukin- 6 (IL-6), and platelet activating factor (PAF), can aggravate the injury induced by ischemia, infectious agents, or mucosal irritants [48] . Levels of cytokines are increased in premature infants with NEC and correlate with the severity of the disease [49-52] .

Intestinal damage and inflammatory cell recruitment result from a cascade of cellular events that may be mediated at least in part by PAF, which is synthesized by many cell types, including macrophages, neutrophils, eosinophils, and endothelial cells [53] . In animals, administration of PAF causes intestinal necrosis as well as systemic hypotension, capillary leakage, pulmonary hypertension, neutropenia, and thrombocytopenia [53] .

These observations may be applicable to humans. Plasma concentrations of PAF are higher in infants taking milk feedings, although the acetylhydrolase present in human milk breaks down PAF [53] . Plasma acetylhydrolase activity is lower in infants with NEC compared to controls and may contribute to the increased concentrations of PAF [49] .

Medications or conditions that affect cytokines or oxygen free radicals can contribute to the development of NEC [53] . For example, a deficiency of magnesium or copper can increase the synthesis or activity of cytokines and oxygen-free radicals, leading to intestinal injury [54] . In addition, in a trial of vitamin E administration to prevent retinopathy of prematurity, NEC occurred more often in treated infants with high levels of serum tocopherol (greater than 3.5 mg/dL) [55] . The mechanism may be a reduction of antimicrobial defenses by excessive scavenging of oxygen free radicals. On the other hand, treatment with vitamin E is not associated with NEC in infants with lower serum tocopherol concentrations.

Vasoactive agents — Mucosal injury and inflammation may alter the balance of endogenous vasoactive agents such as nitric oxide and endothelin-1, a potent vasoconstrictor, that may contribute to the development of NEC [39,56-58] .

- Nitric oxide (NO) — Increased NO production in the intestinal wall of infants with NEC may result in failure of gut barrier function, bacterial translocation, and direct intestinal damage. In one report, inducible NO synthase (iNOS) gene and protein expression were detected more often in apical enterocytes in infants undergoing surgical resection for NEC than for intestinal atresia or other noninflammatory conditions [57] .

In contrast, another study reported that although endothelial NO synthase (eNOS) was present in specimens from infants undergoing surgical resection for NEC and control patients with intestinal atresia, eNOS function was impaired resulting in decreased NO production in arterioles from NEC specimens compared to controls [42] . Arterioles from patients with NEC failed to normally dilate in response to acetylcholine stimulation or increased arteriolar flow.

These results suggest that the NO synthase activity may vary depending upon location within the intestine of an infant with NEC; increased activity within the enterocyte and decreased function within the intestinal arterioles. However, further study is required to understand the role of NO in the pathogenesis of NEC.

- Endothelin -1 (ET-1) — In a pathologic study of resected intestinal specimens from infants with suspected NEC, there were increased levels of ET-1 in areas that demonstrated histological findings consistent with NEC as compared to non-affected tissue from the same specimen [58] . In addition, arterioles showed increased vasoconstriction in affected compared to non-affected tissue that was reversed by an endothelin receptor antagonist.

Les maladies héréditaires du métabolisme

Il s'agit de déficits héréditaires enzymatiques pratiquement toujours à transmission autosomique récessive :

- les parents hétérozygotes sont d'aspect normal,
- les enfants atteints sont homozygotes. Le risque se situe donc dans la fratrie de l'enfant atteint : bien entendu, il est de 1/4 à chaque grossesse.

Elles répondent toutes au même modèle :

Une substance A est normalement transformée en une substance B par l'action d'un enzyme. Or cet enzyme est absent : donc A ne peut être transformé en B.

Généralement, A est alors transformé en une substance C ; on va donc retrouver :

- en aval du blocage, un défaut de B ;
- en amont du blocage, un excès de A ;
- une élimination anormale du corps C.

La galactosémie répond parfaitement à ce type de maladie autosomique récessive : il s'agit d'un défaut de galactose 1 phosphate uridyltransférase qui transforme normalement le **galactose en glucose 1 phosphate** (lequel va entrer dans le cycle du glucose).

Les conséquences de ce défaut enzymatique seront donc un excès de galactose qui va se comporter comme un toxique (et qui sera éliminé dans les urines : il existe dans les urines un sucre, mais ce sucre n'est pas du glucose).

Cette affection se traduira par un ictère avec vomissements qui aboutira progressivement à une cirrhose :

- s'accompagnant de cataracte,
- et de déchéance mentale progressive.

Un régime sans glucose permettrait une rétrocession imparfaite de la cirrhose, mais généralement pas de la cataracte et encore moins de l'encéphalopathie qui, lorsqu'elle est constituée, va persister. C'est dire la gravité de cette maladie qui généralement tue le premier enfant et c'est seulement lors de la deuxième grossesse que l'on tentera de faire dès la naissance la preuve de l'affection. Elle est extrêmement rare (probablement de l'ordre de 1 pour 50 000 naissances) et ceci rend compte du fait que l'on n'a pas cru devoir généraliser un test de dépistage systématique que certains avaient proposé (examen sur tache de sang séché comme le test de Guthrie que nous reverrons).

La phénylcétonurie (P.C.U.)

Il s'agit d'une maladie plus fréquente puisque son incidence est de 1 pour 15 000 naissances (50 à 60 cas par an en France).

La P.C.U. est liée à l'absence d'un enzyme, la phénylalanine hydroxylase, qui normalement permet de transformer la phénylalanine en tyrosine.

Ce blocage du catabolisme de la phénylalanine entraîne une augmentation de son taux sanguin, (normalement inférieur à 4 mg/ml). Cette accumulation va léser les cellules cérébrales et entraîner une encéphalopathie très grave. A un certain taux de phénylalaninémie (15 - 20 mg/ml), il y a passage dans les urines d'acide-phényl-pyruvique et par une voie métabolique accessoire (hydroxylation en ortho alors que la tyrosine est hydroxylée en para) formation d'acide ortho- hydroxy-phényl-pyruvique.

La maladie fut découverte par hasard par Fölling, un biochimiste. Examinant deux enfants encéphalopathes de la même fratrie, il obtint, en ajoutant du perchlorure de fer à leurs urines, une coloration verte inattendue. Il découvrit qu'elle était due à la présence d'acide phényl-pyruvique et démontra le mécanisme de la maladie qu'il appela "idiotie phényl-pyruvique".

Dans les années 1950, Bickel montra qu'en mettant les enfants en régime dépourvu ou très pauvre en phénylalanine, on évitait l'encéphalopathie.

La clinique est très pauvre et se réduit pratiquement à l'apparition d'une encéphalopathie au cours des premiers mois de la vie. Il n'existe ni malformations, ni dysmorphie, c'est une "encéphalopathie nue", mais, par contre, les convulsions sont fréquentes et en particulier l'épilepsie grave de type spasmes en flexion.

Cette encéphalopathie peut être évitée par le régime qui doit être institué aussi précocément que possible, dès les premiers jours de vie. C'est dire l'intérêt du dépistage néonatal appliqué systématiquement à tous les nouveau-nés français.

La recherche de l'acide phényl-pyruvique dans les urines est un test facile mais trop tardif. Facile car la réaction au perchlorure de fer se fait en trempant une bandelette dans l'urine : la bandelette vire au vert en présence d'acide phényl- pyruvique. Mais cette réaction est abandonnée comme moyen de dépistage car l'apparition d'acide phényl-pyruvique est relativement tardive et nécessite un taux élevé et déjà toxique de phénylalaninémie.

Le dépistage se fait donc en mesurant le taux de phénylalanine (PA) dans le sang. Le sang est prélevé sur un papier buvard spécial après piqûre au talon. Le sang doit imprégner complètement, recto-verso, deux des cercles du carton. Ce carton est ensuite adressé, par la poste, à un laboratoire agréé régional où s'effectue le dosage de la PA.

Celui-ci peut se faire soit par le test de Guthrie, soit par fluorométrie.

Le moyen diagnostique utilisé a longtemps été le **test de Guthrie**, test biologique dont le principe est le suivant : à un milieu de culture de bacilles subtilis, on ajoute un antagoniste, la thiénylalanine qui empêche la poussée du bacille ; cet effet antagoniste peut être levé par la phénylalanine. Un disque de papier buvard imprégéné de sang est donc placé sur un milieu de culture de bacilles subtilis contenant l'inhibiteur. Normalement, le bacille ne pousse pas. Par contre, s'il existe de la PA dans le sang testé, le bacille pousse et la taille de la colonie sera d'autant plus importante que la quantité de PA sera grande. La comparaison à des disques témoins contenant des doses connues de PA permet de chiffrer le taux de PA. Il s'agit donc d'un dosage quantitatif mais grossier. Il découle de ce qui vient d'être dit que le test de Guthrie ne peut être fait chez des enfants recevant des antibiotiques qui inhiberaient la poussée du bacille. Il va de soi également qu'il faut attendre que l'enfant soit alimenté par du lait contenant de la PA pour pratiquer le prélèvement. Le prélèvement doit être fait à J3 après 72 heures de vie.

A peu près partout, ce dépistage de masse est effectué par **la fluorométrie**, méthode plus précise. Après éluat du disque de papier buvard, le dosage est quantitatif et peut être pratiqué même sous antibiotiques.

Un résultat de 10 mg/ml traduit l'existence d'une hyperphénylalaninémie mais tout résultat atteignant ou dépassant 4 mg/ml est considéré comme suspect et oblige à pratiquer un nouvel examen sans délai. Or, l'enfant est sorti de la maternité et il faut alerter les parents, le médecin traitant et les services de P.M.I. pour faire le plus rapidement possible un nouveau prélèvement et un nouveau dosage, au besoin après administration de vitamine C (coenzyme) qui, lorsque l'augmentation est liée à l'immaturité, facilite le retour à une réponse normale. Si le taux de PA demeure élevé, l'enfant doit être dirigé vers un centre spécialisé où des examens complémentaires : chromatographie des acides aminés, dosage de la tyrosine, seront faits et si la P.C.U. est confirmée, l'enfant sera mis au régime. La PA étant un acide aminé indispensable, il faut déterminer le taux acceptable. Le régime sera pauvre en protéines et celles-ci seront apportées soit par des hydrolysats de protéines dans lesquels on aura éliminé la PA, soit par des mélanges d'acides aminés sans phénylalanine.

Dès que possible, l'enfant sera rendu à sa famille et mènera une vie aussi normale que possible, ; établir un régime acceptable pose de nombreux problèmes pratiques qui doivent être enseignés aux mères à qui on donnera un éventail de menus établis soit suivant le système pondéral, soit suivant le système volumétrique. C'est dire l'importance d'une bonne collaboration entre le médecin et la diététicienne. Au début, le contrôle sera hebdomadaire puis il s'espacera à partir du sixième mois. Ce contrôle sera poursuivi pendant des années y compris pendant la scolarité ; la question d'élargir, voire d'arrêter le régime entre 8 et 10 ans est discutée.

Le traitement est maintenant bien codifié et on doit arriver absolument à obtenir des enfants normaux. Avec le temps, ce succès pose maintenant le problème de la descendance des filles traitées pour la P.C.U. dès la naissance et qui justifie que les filles continuent à prendre des aliments de régime afin que l'acceptabilité en soit correcte le jour où il faudra les remettre au régime pour leur grossesse : à défaut de ce régime, les enfants de mère PCU présenteront : microcéphalie, cardiopathie et retard mental.

La pratique du dépistage systématique a permis de mieux connaître les différentes formes d'hyperphénylalaninémies.

On peut distinguer :
- *Les déficits en phénylalanine hydroxylase avec les variants habituels suivants* :

- une activité nulle, c'est la forme classique P.C.U.,
- une activité à 3 %, c'est la forme atypique ou "méditerranéenne",
- une activité de 3 à 6 %, c'est la forme modérée.

- *Les déficits du système cofactoriel caractérisés par une activité phénylalanine hydroxylase normale et :*

- soit un déficit complet de synthèse des bioptérines (déficit en neurotransmetteurs) donnant une hyperphénylalaninémie,
- soit un déficit incomplet donnant des formes pseudo-transitoires,
- soit un déficit en dihydroptéridine réductase, cofacteur nécessaire à l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine.

Dans ces variants, l'hyperphénylalaninémie est moins élevée que dans la P.C.U. classique et chute brutalement lors du régime. La tolérance à la PA est plus grande. La biopsie hépatique montre une activité normale de la phénylalanine hydroxylase et il faut alors préciser le bloc métabolique (étude urinaire BH4).

La suspicion d'une maladie métabolique

Les signes d'appel :

1. Type d'intoxication : polypnée
   trouble température labilité
   déshydratation
   mouvements anormaux, hyper – hypotonie, tremor
2. Type encéphalopathie : convulsion, myoclonie, hypotonie sévère
3. Type déficience énergétique : dystrophie, polypnée, hypotonie
4. Type maladies de surcharge : organomégalie, traits grossiers,
   spasticité, tache rouge cerise,
   anomalies des phanères
5. Insuffisance hépatique brutale : ictère, trouble de la croissance,
   diarrhée chronique

Investigations : 1° ligne

Prise de sang : Ph et gaz du sang, trou anionique
Glucose
Ammoniac et lactate
tests hépatiques
acide urique, calcium, phosphore
complet
électrolytes

Urines : couleur, odeur
acétone, Ph
tigette : sulfite, corps réducteurs

Autres examens : ECG, EEG, Rx thorax

Garder congelé 10 ml d'urine, LCR, ou sérum / plasma

L' Examen de la dentition et de la cavité buccale caries et malpositions dentaires

1 Examen de la dentition et de la cavité buccale

1.1 Eruption dentaire

L'éruption dentaire, indicateur de maturité a été abordée dans le chapitre croissance et maturité.

Rappelons que la dentition comporte une première étape de 20 dents dites "de lait" car appelées à tomber et à être remplacées ; une deuxième étape de 32 dents qui, en plus du remplacement des 20 dents de lait est marquée par l'apparition à 6 ans des premières grosses molaires et à 12 ans des deuxièmes grosses molaires. L'apparition de la 3ème molaire ou "dent de sagesse" est variable après 18 ans.

- **La première dent apparaît en moyenne à 6 mois,** mais certains peuvent avoir des dents à la naissance ce qui peut gêner l'allaitement au sein et d'autres ne pas en avoir à 15 mois.
- **Les dents n'apparaissent pas toujours dans l'ordre suivant** : incisives médianes inférieures, puis supérieures, puis latérales et saut aux premières prémolaires. Les canines n'apparaissent qu'après. La première dentition est terminée à 30-36 mois.
- **La deuxième dentition commence à 6-7 ans** par la chute des dents de lait ; les premières apparues sont les premières remplacées.

Les dents peuvent présenter des *anomalies de structure, des dystrophies*. En effet, le bourgeon dentaire, visible sur les radiographies du maxillaire, existe longtemps avant l'éruption et va subir l'agression soit d'agents infectieux (dent en bourse de Moser dans la syphilis congénitale), soit de certains médicaments (Tétracyclines à éviter chez la femme enceinte et le jeune enfant).

Ceci se traduit par des hypoplasies de l'émail ou des modifications de teinte (dyschromie) de la dent.

1.2 Autre affections buccales

1.2.1 Les aphtes : ulcération superficielle arrondie ou ovulaire, unique ou multiple, à fond blanc sale et entourée d'un liseré rouge vif mais surtout très douloureuse et gênant l'alimentation. Il y a souvent une adénopathie satellite. Ils guérissent en 8-10 jours.

1.2.2 L'herpès donne souvent une stomatite aiguë. La cavité buccale est parsemée d'érosions superficielles jaunâtres, entourées d'un liseré.
Les vésicules sont rarement observées car éphémères dans la cavité buccale mais elles peuvent se voir en bouquet sur le pourtour de l'orifice buccal. L'adénopathie satellite est de règle.

1.2.3 Le syndrome bouche-mains-pieds du à l'entéro virus Coxsachie A16 débute par un exanthème fait de petites vésicules bientôt suivi d'un exanthème localisé aux doigts et aux paumes ainsi qu'à la base des orteils et à la plante.

1.2.4 Le muguet est une candidose donnant une stomatite érythémateuse sur laquelle se détache de petites taches blanchâtres, crémeuses, adhérentes, difficiles à enlever (diagnostic différentiel : résidu de lait).

1.2.5 La brièveté du frein de la langue peut en fixant la pointe de la langue au plancher buccal entraver la sucions ou plus exceptionnellement et plus tard la prononciation. La freinectomie ou frenulectomie faite dans les premiers jours de la vie peut y remédier.

1.2.6 La langue marginée ou glossite exfoliatrice marginée est impressionnante par ses manifestations ; taches en anneaux sur la langue dessinant des festons changeant d'un jour à l'autre. L'affection probablement génétique est bénigne.

1.3 Les glandes salivaires

La glande sublinguale se palpe un doigt dans la bouche au niveau du plancher buccal, un doigt sur la peau sous maxillaire.

La parotide se palpe au niveau de la branche montante du maxillaire inférieur et l'orifice de son canal excréteur se recherche dans le sillon alvéolojugal au niveau de la première molaire.

1.3.1 La grenouillette est un kyste mucoïde de la sublinguale qu'on palpe au niveau du plancher buccal : ovalaire, de volume variable, son diagnostic est facile et le traitement est chirurgical : ablation du kyste et si récidive de la glande.

1.3.2 La lithiase sous mandibulaire est révélée par des signes d'obstruction mécanique : gonflement et saillie de la glande à l'occasion d'un repas, parfois douloureux, pouvant se compliquer d'accidents inflammatoires, notamment du canal de Wharton. Le traitement consiste en l'ablation chirurgicale du calcul.

1.3.3 La parotidite récidivante de l'enfant est souvent confondue avec les oreillons (parotidite due au virus ourlien). Il s'agit d'un gonflement de la parotide dont l'expression fait sourdre une salive purulente. La sialographie donne une image caractéristique de taches dispersées, en "plomb de chasse". La résolution est spontanée en 8 à 10 jours mais la maladie récidive souvent par poussées.

1.4 Examen de la dentition

Le diagnostic de la carie dentaire est facile ; il nécessite un miroir et une sonde. Le miroir permet de voir et surtout d'éclairer les faces latérales des dents. La sonde permet d'explorer tout endroit suspect, y compris dans les sillons. La sonde est promenée sur les endroits suspects (anomalies de la teinte qui peut devenir crayeuse ou au contraire brune, voire noire) et doit accrocher et même pénétrer dans une cavité pour affirmer la présence certaine d'une carie ; ceci ne permet de dépister que les caries des faces triturantes. La carie des faces médianes et distales peut être suspectée mais ne peut être confirmée que par la radiographie.

De la même façon, on examinera attentivement les gencives qui doivent être roses et non saignantes. Tout aspect anormal fera demander l'avis d'un spécialiste.

- **Pour les malpositions et les troubles de l'articulé**, il convient de se rappeler que normalement l'arcade supérieure chevauche et circonscrit l'arcade inférieure. Tout autre

aspect est anormal et entraîne un traitement spécifique. La date d'intervention est variable : très précoce, dès la première dentition, en cas de prognathisme ou de rétrognathisme ; en général vers 7 ans mais de toute façon elle doit être faite avant 12 ans, date limite de remboursement des soins par la Sécurité Sociale. En cas de dysharmonie dento-maxillaire génétique ou acquise, l'extraction de dents saines, en général prémolaires, est souvent nécessaire.

- Le développement de la dentition et toute anomalie doivent être notés dans le carnet de santé de l'enfant. Il devrait en être de même pour les soins dentaires.

2 Carie dentaire

2.1 Définition et épidémiologie de la carie

La carie est une affection des tissus durs de la dent qui progresse de dehors en dedans et aboutit à la cavitation. Cette affection n'a aucune tendance à la guérison spontanée et peut être à l'origine d'infections localisées voir généralisées . Chez l'enfant, elle peut entraîner des troubles de l'alimentation, du sommeil et du comportement.

Toute carie doit être traitée, même celle des dents de lait car une carie avancée nécessite l'extraction de la dent ; or des avulsions répétées aggravent le déséquilibre alimentaire en faveur des glucides cariogènes et provoquent des dysmorphies et des parodonties génératrices de nouvelles caries.

C'est une maladie très répandue : lors d'une enquête effectuée à Strasbourg, 97% des enfants ont été trouvés porteurs de caries. Le coût de cette pathologie dentaire est une lourde charge sociale puisque le remboursement des soins dentaires représente 10% des prestations en nature versées par l'assurance maladie du régime général et que ce remboursement est loin de couvrir les dépenses réelles.

Or, il est facile, par des méthodes relativement simples, de réduire de 70% ces caries, donc ces frais ; cette prévention est basée sur nos connaissances physiopathologiques.

2.2 Physiopathologie

Dans le mécanisme complexe de la carie dentaire, on peut isoler trois conditions :
- la présence de débris alimentaires glucidiques,
- la présence d'une flore microbienne,
- une défaillance du terrain, en l'occurrence une moindre résistance de la dent.

Le liquide buccal, visqueux, à base de glucides, s'insinue partout dans les sillons, les espaces interdentaires, la région cervicale, toutes régions qui échappent au nettoyage mécanique de la langue et des joues ; ce liquide va constituer **la plaque dentaire**. Au niveau de la plaque, les bactéries prolifèrent dans cet excellent milieu de culture, métabolisent les sucres et entraînent la formation d'acides organiques qui attaquent l'émail dentaire, détruisant progressivement les cristaux d'apatite. Les espaces inter-cristallins se remplissent de matériel organique, ce qui favorise l'invasion et la prolifération bactérienne.

Outre la carie, la plaque sous-gingivale propage la lésion inflammatoire vers le ligament, le cément et le tissu alvéolaire, réalisant une parodontopathie profonde.

2.3 Prévention

La prévention tient compte de ces faits :

2.3.1 Lutte contre la flore microbienne

Elle est encore limitée car on ne peut utiliser en permanence les antibiotiques. Mais certains antiseptiques en bains de bouche ou en dentifrices, de même que certains vaccins sont à l'essai.

2.3.2 Amélioration des habitudes alimentaires

Les glucides constituent la base de l'alimentation de l'enfant (60 à 70% de l'apport calorique) mais leur consommation doit être limitée aux repas. Il faut proscrire l'usage de sucreries en dehors des repas : sirop au moment du goûter, bonbons le soir pour endormir l'enfant. Des recherches se poursuivent pour mettre au point des produits non fermentescibles (Sorbitol, Xylitol, Glycyrrhizine, Monéllin, Miraculine).
Le rôle du médecin est considérable dans l'éducation de la population pour réaliser cette meilleure hygiène alimentaire. Il sera aidé dans cette tâche par les brochures qui existent mais sont mal employées. Une des meilleures dans notre expérience est intitulée : "Stéphane a mal aux dents" et peut être lue aux jeunes enfants comme un conte où les méchants sont microbes et caries et les bons, hygiène et fluor.

2.3.3 Amélioration de l'hygiène bucco-dentaire

Un brossage méticuleux des dents et des gencives permet d'éliminer les résidus glucidiques et d'éviter la formation de la plaque dentaire. Il doit être pratiqué après chaque repas, de préférence avec un dentifrice fluoré.
L'apprentissage d'un brossage des dents efficace doit se faire dès l'école maternelle au cours des 4ème et 5ème année de la vie et naturellement se poursuivre par la suite. Ceci supposerait que les cantines et les restaurants aient des installations sanitaires permettant ce brossage et que l'usage de brosses à dents pliables, en tube, soit répandu.

2.3.4 Renforcement de la résistance de la dent par le fluor

L'action du fluor est différente selon le stage de développement de la dent. Durant la première phase de formation et de minéralisation de la couronne, il semble que très peu de fluor soit incorporé à l'émail. Par contre, l'enrichissement est considérable au cours de la deuxième phase qui marque l'accomplissement de la minéralisation de la couronne et l'éruption de la dent. Enfin, dans la troisième phase, post-éruptique, l'enrichissement en fluor s'obtient dans le milieu buccal par contact direct avec la dent. De plus, le fluor réduit la solubilité de l'émail, inhibe la croissance et le métabolisme des bactéries. Ainsi s'expliquent les différents procédés proposés par l'administration du fluor et l'âge auquel il faut les appliquer.

1° La prescription du fluor aux futures mères pendant la grossesse est peu efficace, le rein et le système osseux maintenant le fluor au niveau constant dans le sang de 0,01 à 0,15 mg/l ; d'autre part, le placenta constitue une barrière et la concentration du fluor dans le sang du foetus est toujours inférieure (1/10ème à 1/4) à celle du sang de la mère.
Par contre, *dès la naissance, un apport adéquat de fluor est nécessaire,* d'abord par ingestion, ensuite par ingestion et application locale jusqu'à la fin de l'éruption dentaire.

2° Une des manières les plus aisées d'administrer le fluor est *la fluoration artificielle des eaux* par adjonction de fluor permettant d'arriver à une concentration de 1 mg de fluor par litre d'eau. Cette méthode a été largement diffusée à l'étranger (Grande Bretagne, Pays-Bas, Canada, U.S.A, etc...) et le nombre de publications tendant à démontrer son efficacité est impressionnant. Il faut, bien entendu, vérifier au préalable la teneur normale de l'eau de boisson en fluor. La fluoruration de l'eau potable n'est pas, pour l'instant, autorisée par la Ministère de la Santé Publique mais la section des eaux du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique a donné un avis favorable pour un taux admissible de fluor de 1,5 mg/l.

Bien que la fluoruration de l'eau de distribution représente pour beaucoup le moyen le plus efficace et le moins coûteux pour atteindre 90% de la population, son efficacité dépend de la quantité d'eau ingérée chaque jour et son application se heurterait probablement à une opposition de principe des défenseurs de l'écologie et, de toute façon, cette technique demeure inapplicable lorsque les sources d'eau potable sont dispersées (petites communautés).

Beaucoup d'enfants étant nourris actuellement au lait sec reconstitué, il est intéressant de connaître la teneur en fluor des eaux minérales.

3° *L'adjonction de fluor au sel de cuisine* a été essayé. (250 mg/kg de sel).

4° *L'ingestion de comprimés dosés à 0,25 mg de fluorure de sodium* ou de fluorure de calcium est le procédé qui, actuellement, est le plus utilisé en France. La dose est variable selon l'âge et la forme : pour le fluorure de sodium 0,25 mg de 0 à 2 ans, 0,50 mg de 2 à 4 ans, 0,75 mg de 4 à 6 ans, 1 mg au delà de 6 ans ; pour le fluorure de calcium 0,25 mg de 0 à 1 an, 0,50 mg de 1 à 2 ans, 0,75 mg de 2 à 3 ans, 1 mg au delà de 4 ans. Les comprimés très petits, sans saveur et sans odeur, sont aisément acceptés par les enfants et l'idéal est d'en prescrire la totalité ou une partie le soir au coucher, après le brossage des dents, en recommandant de les laisser fondre dans la bouche afin de bénéficier de l'action locale du fluor. Le fluorure de sodium existe aussi en gouttes, 4 gouttes = 0,25 mg.

La difficulté est d'assurer une prise régulière pendant des années, ce qui paraît difficile à de nombreux auteurs qui préfèrent la fluoration de l'eau. Cependant , la prise quotidienne de vitamine D pour prévenir le rachitisme constitue un exemple réussi d'administration journalière, il est vrai, limitée aux premières années.

5° Le fluor peut également être utilisé *en applications locales*. Il s'agit de créer ou de maintenir la résistance de la surface adamantine de la couronne par formation de fluoropatite ; la méthode est valable à tout âge. Les solutions utilisées sont soit le fluorure de sodium à 2%, soit le fluorure d'étain à 0,4%. Les méthodes varient selon les auteurs : elles sont, semble-t'il, efficaces mais doivent être répétées deux à six fois par an. Les gelées fluorées prolongent le contact avec la dent mais diminuent la diffusion et les échanges chimiques ; leurs essais n'ont pas démontré leur supériorité par rapport aux solutions aqueuses. Plus intéressante serait l'utilisation de vernis dentaires, combinés au scellement des sillons dentaires.

Le fluor peut également être utilisé en bains de bouche.

Les dentifrices fluorés (en Europe, fluorure de sodium ou fluorure d'amines) sont efficaces à la condition de ne pas contenir de carbonate calcique qui forme un combiné insoluble avec le fluor. Il n'y a qu'intérêt à proposer le brossage des dents avec les dentifrices de ce type.

6° *Il n'existe pas d'arguments d'ordre médical contre-indiquant le fluor aux doses indiquées.* On connaît très bien les méfaits des doses plus élevées (8 à 10 mg/l) génératrices d'une fluorose chronique avec ses signes dentaires et osseux (dystrophies dentaires avec érosion et coloration de l'émail, déformation des maxillaires et des côtes, douleurs articulaires, ankylose, calcifications des ligaments).

Par contre, le fluor n'est pas tératogène et, en particulier, ne saurait être incriminé lors de la naissance d'un enfant atteint de trisomie 21. De même, il ne joue aucun rôle dans les affections endocriniennes. Des études ont prouvé qu'il n'entre pas en compétition avec l'iode au niveau de la thyroïde. Il n'est pas toxique pour le rein et, à la dose recommandée, n'entrave pas l'action des enzymes.

Les arguments contre le fluor sont essentiellement d'ordre psychologique. Il suffit de semer le doute et alors de paraître de bon sens en préconisant l'abstention, donc la sécurité. Il est alors difficile de prouver l'efficacité et l'innocuité de la méthode et de combattre les slogans comme "liberté individuelle" ou "pollution chimique". Or, il est bon de rappeler que le Ministère anglais de la Santé, l'Organisme Européen de Recherches sur la Carie (O.R.C.A) ont tous pris position en faveur de la fluorisation, réalisée déjà naturellement dans des centaines de communautés.

L’Alimentation entérale de l'enfant normal

Les notions les plus importantes seront reprises lors des cours.

L’alimentation parentérale, l’alimentation du grand prématuré, l’alimentation en cas de maladie métabolique, d’anorexie mentale, d’intestin court, d’iléo- ou colo-stomie, en cas d’insuffisance hépatique ou rénale ne sont pas reprises ici.

1 Besoins alimentaires

Un besoin nutritionnel ou alimentaire se définit comme la quantité minimale d'un nutriment qui doit être régulièrement absorbée pour assurer une nutrition normale chez un individu en bonne santé.

Le terme sous-entend chez l'enfant plusieurs grands principes de nutrition :
- La nécessité d'apporter une alimentation équilibrée et adaptée à la maturité des fonctions digestives et rénales de l'enfant (en particulier du nouveau-né et du nourrisson).
- Le respect de l'aspect quantitatif et qualitatif.
- Le but d'un développement optimal et non maximal.
- Les besoins alimentaires couvrent :

- l'apport énergétique minimal (métabolisme de base),
- le remplacement des matériaux usagés,
- l'apport énergétique destiné à l'activité physique,
- l'apport calorico-protidique destiné au développement (croissance et maturation) spécifique à l'enfant.

De nombreux experts ont établi des "apports recommandés" en tenant compte autant des variations individuelles de chaque enfant que de l'insuffisance de nos connaissances sur certains points. La plupart des recommandations actuelles incluent donc une marge de sécurité pouvant atteindre 50 %. La consommation d'une quantité de nutriment respectant " à la lettre " les besoins nutritionnels élimine tout risque de carence ; le risque est très élevé en deça de 70% des apports quotidiens recommandés. Il faut enfin noter que ces apports recommandés tiennent souvent compte de traditions alimentaires et qu'ils ne constituent pas un dogme absolu, applicable à l'échelon individuel.

1.1 Les besoins caloriques

Les besoins sont exprimés en " grandes " calories (Kcal ou Cal) ou en Joules, en fonction du poids et de l'âge : 1 cal = 4,18 joules.

1.1.1 Aspects quantitatifs

1.1.1.1 Les besoins énergétiques (AET Apports énergétiques totaux)

Ils sont d'autant plus grands que l'enfant est jeune et/ou en croissance rapide (3 premières années, puberté) :

- Prématuré : 130 Cal/kg/j
- 3 à 9 mois : 110 Cal/kg/j
- Puberté : 50 à 55 Cal/kg/j
- 0 à 3 mois : 120 Cal/kg/j
- 2è enfance : 70 à 80 Cal/kg/j
- Adulte : 40 Cal/kg/j

On peut utiliser une formule en fonction du poids de l'enfant :
- pour les 10 premiers kilogrammes : 100 Cal/kg
- pour les 10 suivants : 50 Cal/kg
- pour le reste du poids : 25 Cal/kg.

Exemple : 10 ans - 32 kilos : (100 x 10) + (50 x 10) + (25 x 12) = 1.800 Cal.

Il y a un risque de surévaluation pour l'obèse et de sous évaluation chez l'hypotrophique dans le calcul de la ration en fonction du poids.

A 1 an (10 kg), les besoins sont à peu près à la moitié des besoins de la mère (1000 Cal).
A 15 ans, lors de la puberté (55 kg), les besoins sont de 1,5 fois ceux de l'adulte (3000 Cal).

1.1.1.2 Destinée de l'apport calorique

L'énergie est utilisée à (en ordre décroissant) :
1. le métabolisme de base
2. le renouvellement et la synthèse de tissus nouveaux (croissance)
3. les pertes énergétiques diverses (thermorégulation)
4. l'activité musculaire (surtout après 6 mois)

L'apport calorique destiné à couvrir le métabolisme de base et les pertes énergétiques est peu " compressible " ; en cas de carence calorique, c'est bien évidemment la part destinée à l'activité physique qui est réduite puis très rapidement la part destinée à assurer la croissance. Plus la croissance est rapide et plus elle sera altérée par un déficit énergétique.

Besoins liés à la croissance :
- Pendant sa première année un nourrisson grandit de 25 cm (sa taille s'accroit donc de 50%) et il prend 6 Kg (son poids triple pratiquement).
- Pendant les phases de croissance rapide (3 premières années, puberté), les besoins énergétiques destinés à la croissance sont élevés. On estime qu'il faut environ 5 Cal pour un gain de poids d'1 g.

- de 0 à 3 mois l'enfant prend 30 g/j (soit un besoin de 150 Cal)
- de 3 à 6 mois l'enfant prend 20 g/j (soit un besoin de 100 Cal)
- de 6 à 12 mois l'enfant prend 12,5 g/j (soit un besoin de 60 Cal)

- de 1 à 3 ans, le gain de poids journalier n'est que de 6 g (soit un besoin de 30 Cal).

Pendant la croissance la composition corporelle change avec diminution de l'eau totale, augmentation de la masse maigre et de la masse grasse qui atteint son maximum à 6 mois de vie (21% du poids corporel). Au cours des premiers mois le gain de poids est constitué de 3,3 g/Kg/J de lipides (41% du gain) et de 1 g/Kg/j de protéines (14% du gain).
Il faut par ailleurs souligner l'importance prépondérante de la croissance cérébrale qui représente à elle seule 50% des dépenses énergétiques de croissance au cours des 6 premiers mois de vie.

1.1.2 Aspects qualitatifs

Les calories sont apportées dans l'alimentation par les glucides (4 Cal/g), les protides (4 Cal/g), les lipides (9 Cal/g).
- Après diversification, l'équilibre recommandé est le suivant :

- 12 à 15% des calories protidiques,
- 30 à 35% des calories lipidiques,
- 50 à 65% des calories glucidiques.

Ces trois groupes ne sont pas interchangeables.

- Avant la diversification, le lait maternel assure une croissance optimale alors que sa composition est toute différente ; il apporte :

- 10% des calories protidiques,
- 30 à 50% des calories lipidiques.

Dans l'équilibre entre les 3 grandes catégories de nutriments, il faut tenir compte :
- de l'action dynamique spécifique représentant la fraction de l'apport énergétique alimentaire obligatoirement dispersée en chaleur. Elevée pour les protides, elle est faible pour les glucides. Ainsi pour disposer de 100 Cal, il faut :

- 106 Cal glucidiques,
- 114 Cal lipidiques,
- 140 Cal protidiques.

- des différences métaboliques pour une mise en " réserve " ; ainsi pour stocker 100 Cal sous forme de graisses de réserve, il faut :

- 101 Cal lipidiques
- 120 Cal glucidiques (15% de perte)
- 145 Cal protidiques (31% de perte)

Les régimes déséquilibrés majorent les risques de malnutrition.

1.2 Les besoins en eau

1.2.1 L'importance des besoins en eau s'explique par trois arguments :

1.2.1.1 L'eau est le **principal constituant** du corps avec une répartition différente chez l'enfant de l'adulte. Dans l'organisme, l'eau est répartie en deux secteurs :
- liquide intracellulaire (LIC)
- liquide extracellulaire (LEC), subdivisé en liquide intravasculaire et liquide interstiticiel.
La répartition de ces secteurs est très différente chez l'adulte et chez l'enfant :

	Adultes	Nourrissons	Nouveau-nés	Prématurés
LIC	50%	35%	25%	20%
LEC	20%	40%	50%	60%
TOTAL	70%	75%	75%	80%

1.2.1.2 L'excrétion urinaire de l'eau est la voie d'élimination de déchets métaboliques solubles, d'autant que le pouvoir de concentration osmolaire est faible pendant les premiers mois de vie (< 400 mosmol/l).

1.2.1.3 L'évaporation hydrique sur la peau et les muqueuses est un facteur important de perte d'eau. Le rapport surface corporelle / poids est plus élevé chez l'enfant, expliquant l'importance de la déperdition hydrique.

Les besoins hydriques du nourrisson sont proportionnellement beaucoup plus élevés que ceux de l'adulte :

Age	**Poids**	**Eau (ml/Kg)**
- 3 jours - 10 jours - 3 mois - 6 mois - 9 mois - 1 an	3,0 Kg 3,2 Kg 5,5 Kg 7,5 Kg 8,7 Kg 9,5 Kg	80-100 125-150 130-160 120-150 110-140 100-120

1.2.2 L'équilibre de la balance hydrique

Normalement, il existe un équilibre entre :

1.2.2.1 les apports :

- eau ingérée, eau de constitution des aliments, eau provenant du métabolisme (1 g de protides et 1 g de glucides = 0,5 ml d'eau ; 1 g de lipide = 1 ml)

1.2.2.2 les éliminations qui se font par :

- les urines : 65% des éliminations (1000 ml/m²/j).
La filtration glomérulaire et la ré-absorption tubulaire peuvent être perturbées (tubulopathie, troubles endocriniens).
- les matières fécales : 5 à 10%.
On doit cependant rappeler dans les éliminations les fausses éliminations constituées par la sécrétion des sucs digestifs normalement ré-absorbés, sauf en cas de diarrhée et de vomissements. Proportionnellement, la quantité de sucs digestifs est beaucoup plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.
- **la perspiration cutanée** insensible, **la transpiration** et **la respiration** : 25 à 30%.
Ces chiffres varient en fonction de la chaleur ambiante (augmentation des besoins de 30 ml/kg/j par degré au dessus de 30°), du degré hygrométrique (problème des incubateurs), de la vitesse de circulation de l'air et enfin de la température du corps.

La balance hydrique, rapport entre les entrées et les sorties d'une part et le stock d'eau de l'organisme d'autre part, est considérablement plus élevée chez le nourrisson que chez l'adulte :

- 2 litres pour 14 litres chez un adulte de 70 kg (1/7)
- 0,7 litre pour 1,4 litre chez un nourrisson de 7 kg (1/2).

1.3 Les besoins en azote

Les protéines sont la seule source d'azote de l'organisme. Il n'existe pas de protéines de réserve et en cas de carence d'apport, la synthèse protéique se fera au dépens de protéines de structure et en premier lieu de la masse musculaire.
Les protéines ont des rôles biologiques aussi divers qu'indispensables :
- Croissance et développement de l'organisme (os, muscles, peau, phanères)
- Protéines de défense (immunoglobulines)
- Protéines de transport (albumine, hémoglobine, etc.)
- Protéines enzymatiques et hormonales.

Toutes les protéines alimentaires n'ont pas la même valeur nutritionnelle, aussi est-il artificiel de distinguer les besoins quantitatifs et qualitatifs, ce que nous ferons cependant pour faciliter l'exposé.

1.3.1 Aspect quantitatif

La mesure quantitative du besoin azoté se fait par la technique des bilans : quantité ingérée moins quantité rejetée (rejetée dans les urines : azote métabolisé ; dans les selles : protéines non métabolisées + petite quantité secrétée par le tube digestif).
Tout bilan chez le nourrisson nécessite l'immobilisation sur un lit métabolique, manoeuvre qui, en elle-même, peut modifier le métabolisme. Le bilan dépend par ailleurs de multiples facteurs : taux de protides du régime, qualité des protéines (teneur en acides aminés), ration calorique, équilibre protides / autres nutriments, facteurs psychologiques (immobilisation, visite de la famille,etc). Ceci explique la grande variabilité des recommandations.

Apports protéiques : marges de variation acceptables

Groupes d'Age	**g/kg/24 h**	**g/24 h**
1 - 3 mois	2-2,2	-
3 - 6 mois	1,8-2	-
6 - 9 mois	1,5 - 1,8	-
9 - 12 mois	1,4 - 1,7	-
1 - 3 ans	1,2	15 à 45
4 - 6 ans	1,1	20 à 60
7 - 9 ans	1	30 à 70
***Garçons* :**		
10 - 12 ans	-	45 à 85
13 - 15 ans	-	60 à 95
16 - 19 ans	-	60 à 110
***Filles* :**		
10 - 12 ans	-	45 à 75
13 - 15 ans	-	50 à 85
16 - 19 ans	-	50 à 85

1.3.2 L'aspect qualitatif

La valeur des protéines apportées par un aliment varie beaucoup en fonction des acides aminés qui la composent (AA essentiels) et de sa digestibilité.

1.3.2.1 Les Acides Aminés Essentiels :

Parmi les 23 acides aminés 8 sont dits essentiels (isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine) car l'organisme ne peut en faire la synthèse. On y ajoute chez l'enfant l'histidine, essentielle pour la croissance, mais également les acides aminés dits semi-essentiels (tyrosine, cystéine, taurine) dont les voies de synthèse sont "immatures".

La valeur biologique d'une protéine est fonction de la présence de ces acides aminés indispensables et de l'équilibre de leurs taux respectifs.
La valeur d'une protéine est donnée en comparant sa composition en acides aminés à celle d'une protéine de référence : l'oeuf. En pratique, lorsque l'on compare différents régimes, on utilise plus volontiers le lait que l'oeuf et il serait plus logique pour l'homme et le nourrisson, d'avoir la protéine du lait de femme comme protéine de référence. Il existe en France une protéine " idéale "de référence officielle en termes de composition pour chacun des AA (J.O du 14/09/1976).

Les protéines d'origine animale (oeuf, viandes, poissons, lait) ont une composition satisfaisante en acides aminés. Ce sont des protéines nobles, mais elles se conservent mal et sont chères. Les protéines d'origine végétale, sont déficientes en plusieurs acides aminés essentiels : les céréales principalement en lysine, les légumineuses en méthionine. Deux légumineuses font exception : le soja et le tournesol.
On connaît la composition en acides aminés des différentes protéines et on en détermine ainsi l'indice protéique. L'acide aminé dont le taux est le plus bas par rapport au taux de la protéine de référence est dit facteur limitant.
On peut ainsi établir différents coefficients :
- taux d'AA essentiels par rapport à 1 g d'azote d'une protéine,
- taux d' AA essentiels par rapport au poids des acides aminés totaux,

Il faut en effet également tenir compte des AA non essentiels. Dans les phases de croissance rapide, la capacité de synthèse des AA non essentiels telle la glutamine peut devenir un facteur limitant de la proteosynthèse.
Un rapport précis AA essentiels / AA totaux doit donc être respecté : 0,4 de 0 à 6 mois, 0,33 à 2 ans.

Estimation des besoins en acides aminés

ACIDES AMINES (mg/j)	DE 4 A 6 MOIS	DE 10 A 12 ANS
Histidine	33	?
Isoleucine	83	28
Leucine	135	42
Lysine	99	44
AA Soufrés totaux (Methionine, Cystine)	49	22
AA Aromatiques totaux (Phénylalanine, tyrosine)	141	22
Thréonine	68	28
Tryptophane	21	4
Valine	92	25

Remarques :

1. Il est souhaitable que la moitié des protéines de l'alimentation soient des protéines animales : ceci est largement réalisé dans les pays industrialisés, mais malheureusement pas dans les pays du tiers-monde.

2. On peut, par des mélanges de protéines de valeur biologique modeste, mais contenant des acides aminés en proportion différente, obtenir un produit bien meilleur : c'est la "supplémentation". Par exemple, en mélangeant une protéine de valeur biologique 50 à une protéine de baleur biologique 60, on peut obtenir un mélange de valeur biologique 80, en diminuant les facteurs limitants de chaque protéine.

3. On doit insister sur les besoins en lysine, particulièrement importants dans les périodes de croissance et sur le déficit en cet acide aminé dans les céréales qui sont cependant la base de la plupart des farines utilisées dans l'alimentation de l'enfant.

4. Les notions de besoins en acides aminés prennent une importance très grande dans les troubles du métabolisme de certains acides aminés (exemple : la phénylcétonurie) qui nécessitent des régimes restrictifs en certains acides aminés.

1.3.2.2 Digestibilité des protéines

Une protéine se juge également par sa digestibilité, la vitesse de libération des acides aminés au cours de la digestion, la vitesse d'absorption des acides aminés. La digestibilité dépend de la composition globale de l'aliment telle que la teneur en fibres ou en phénols des végétaux. Le mode de préparation culinaire (cuisson) modifie également la digestibilité des protéines. Ces différents facteurs permettent d'établir la valeur d'utilisation nette ou le coefficient d'utilisation digestive : CUD (N retenu/N ingéré).

Le tableau suivant résume ces qualités nutritionnelles des protéines alimentaires :

Valeur nutritionnelle des protéines (en %)

Protéine	Digestibilité	Valeur Biologique	Acide Aminé Limitant
- Œuf	99,1	98,7	-
- "Petit lait"	99,8	91,4	-
- Muscle de bœuf	92	87,5	-
- Caséine	93,1	83,9	Méthionine
- Farine de Soja	79,4	74,1	Méthionine
- Farine d'Arachide	90,9	50,8	Lysine - Méthionine
- Gluten de Blé	98,5	48,5	Lysine - Thréonine
- Zéïne (maïs)	48,3	26,7	Lysine - tryptophane

1.4 Besoins en glucide

Les glucides ont essentiellement un rôle d'apport calorique: ils représentent 50 à 60% de l'apport énergétique total (AET).

1.4.1 Les oses simples

Le glucose pur ou venant de l'hydrolyse intestinale du saccharose, du lactose ou de glucides plus complexes est le sucre type mais il ne peut être utilisé à une dose supérieur à 5%.
Le fructose est présent dans les fruits et le miel ou issu de l'hydrolyse du saccharose.
Le xylose est un pentose constituant majeur des polysaccharides de parois cellulaires des plantes (voir " fibres "). Il n'est pas présent à l'état de monosaccharide dans l'alimentation.

1.4.2 Les disaccharides

Le lactose (glucose + galactose) est le sucre du lait maternel. Le galactose entre dans la constitution des cérébrosides, donc de la substance cérébrale. En raison d'un faible pouvoir édulcorant, il ne risque pas de développer l'appétance pour le goût sucré de l'enfant.
Le saccharose (glucose + fructose) extrait du suc de betterave ou de canne à sucre, également présent dans certains fruits est bien toléré mais il est à l'inverse très sucrant et très cariogène, son apport doit rester inférieur à 10% des apports énergétiques totaux.
Le maltose (glucose + glucose) est issu de l'hydrolyse des polymers de glucose après action des amylases.

1.4.3 Les polymères de glucose ou polysaccharides

Ce sont des polymères de haut poids moléculaire, de structure complexe, sans saveur sucrée, et de digestibilité variable.
- La dextrine-maltose est bien absorbée. Elle est moins sucrante que le saccharose et accoutume moins l'enfant à une alimentation sucrée. Elle est très souvent ajoutée au lait dans de nombreuses préparations pour nourrissons et de suite à sucrage mixte.
- L'amidon est le principal glucide de réserve du monde végétal : tubercules (pomme de terre), racines (manioc), graines (riz, maïs). Il est formé de deux types de polysaccharides (l'amylose et l'amylopectine). La capacité de digestion de l'enfant pour ces glucides plus complexes est faible au début de la vie (rôle de l'amylase pancréatique), mais se développe rapidement.

1.4.4 Les fibres alimentaires

Elles proviennent des plantes où elles forment un complexe de polymères.
La cellulose, est retrouvée dans la peau des fruits, l'enveloppe des graines, les feuilles et tiges des plantes comestibles. Les pectines et l'hémicellulose forment une matrice entourant la cellulose dans la paroi cellulaire.
Les fibres alimentaires non digestibles et non assimilables jouent un rôle biologique important, en particulier du fait de leur pouvoir de rétention d'eau. On note par exemple une rétention d'eau de 4 x son poids pour le son de blé, 8 x pour le chou, 13 x pour la pomme. Ces propriétés sont utilisées pour le traitement diététique de la constipation.
Les fibres non assimilables favorisent la croissance bactérienne (fibres fermentescibles). Sous l'influence de la flore intestinale, elles peuvent être en partie digestibles (de 20 à 80% pour la cellulose, à 50% pour le son de blé, à 90% pour les pectines, les lignines sont totalement non digestibles).

1.5 Besoins en lipides

1.5.1 Composition des lipides

1.5.1.1 Les lipides simples :

- Il s'agit en premier lieu des **triglycérides** représentant plus de 95% des graisses alimentaires. Ils sont constitués d'une molécule de glycérol et de 3 acides gras.

- **Les acides gras (AG)** sont constitués d'une chaîne d'atomes de carbone saturée ou non.

Ils sont représentés par :
- Le nombre d'atomes de carbone : C18
- Le nombre de doubles liaisons: : 3
- La position de la première double liaison par rapport à l'extrémité méthyle : n-3

- **Les acides gras polyinsaturés à longue chaînes (AGPLC)** , font plus de 18 atomes de carbone, comportent plusieurs doubles liaisons et sont issus après des réactions de désaturation et d 'élongation des **2 acides gras essentiels (AGE)** en C18 des séries n-3 et n-6 ne pouvant être synthétisés par l'organisme et devant être apportés par l'alimentation : Acide linoléique (C18:2 n-6), acide alpha-linolénique (C18:3 n-3). Les autres AGPLC les plus importants sont l'acide arachidonique (C20:4 n-6), l'EPA (C20:5 n-3) et le DHA (C22:6n-3).

- On peut également citer les esters partiels moins répandus : mono et diglycérides.

1.5.1.2 Les lipides composés :

Ils contiennent une partie non lipidique dans leur structure :
- Phospholipides (acide phosphorique) ; ex : lécithine d'oeuf
- Glycolipides (composé glucidique)
- Lipoprotéines (composé protéique) : molécules de transport.
En général, ce sont des molécules à haute fonction biologique : constituants des membranes cellulaires, d'organites intracellulaires (mitochondries).

1.5.1.3 Les lipides dérivés :

Il s'agit des stérols (et stéroides à action hormonale). Ce sont des alcools complexes dont le cholestérol est le plus important d'origine animale. Constituant normal des membranes cellulaires, il est également le précurseur de la synthèse de l'acide cholique et des acides biliaires d'une part et des hormones stéroidiennes (surrénaliennes et sexuelles) d'autre part.

1.5.2 Le rôle des lipides, les besoins

1.5.2.1 Apport énergétique,

grâce à leur densité calorique élevée (9 Cal/g) : ils doivent représenter 30% de l'AET.

1.5.2.2 Rôle qualitatif structural et fonctionnel :

Les AGPLC sont des constituants majeurs des membranes cellulaires. Le DHA est ainsi retrouvé à des taux élevés dans la rétine et le cerveau.
Les AGPLC sont également précurseurs des éicosanoïdes, prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes.
De nombreuses études chez l'animal et chez l'enfant (prématuré en particulier) ont souligné le rôle majeur des AGE essentiels dans le développement cérébral et rétinien et " affiné " les recommandations dans l'apport des AGE précurseurs mais également discuté la nécéssité d 'une supplémentation en DHA.
On a ainsi énonçé des recommandations d'apport :

- Acide linoléique (C18:2 n-6): 2,5 à 10% de l'AET (un apport supérieur risque de bloquer la Delta 6 désaturase, freinant la synthèse des AGPLC). La législation impose chez le nouveau-né à terme un apport de 300 à 600 mg/Kg/J soit 2,5 à 5,5 % de l'AET.
- Acide alpha linolénique (C18:3 n-3): 0,2 à 0,5 % de l'AET. (70 à 150 mg/Kg/J)
- Rapport Linoléique/Linolénique de 5 à 15
- AGPLC n-3: 0,5% des AG totaux
- AGPLC n-6: 1% des AG totaux.

Au vu de la teneur en DHA du lait maternel et d'une certaine immaturité enzymatique, la supplémentation en DHA (30 à 75 mg/Kg/J) semble particulièrement justifiée chez le nouveau-né et le prématuré en cas d'allaitement artificiel. Les huiles de poisson qui ont pu être proposées pour leur richesse en DHA sont également riches en EPA dont l'apport excessif peut freiner la synthése des autres AGPLC. Une attention toute particulière doit donc être apportée dans l'équilibre entre les différents AG en cas de supplémentation de l 'alimentation.

1.5.2.3 Véhicule des vitamines liposolubles

Les lipides sont les transporteurs indispensables à l'absorption des vitamines liposolubles (A,D,E,K).

1.6 Minéraux, macro-éléments

1.6.1 Sodium

Fonction des pertes rénales et extrarénales (cutanées et digestives) et des quantités de Na+ incorporées dans la synthèse des nouveaux tissus, les besoins peuvent être évalués de 1 à 2 mEq/Kg/J de la naissance à 3 ans.

1.6.2 Potassium

Les apports (1 à 2 mEq/Kg/J) doivent couvrir les pertes (fécales, urinaires, cutanées) et les besoins de croissance.

1.6.3 Calcium

Les besoins dépendent de la rétention calcique osseuse lors de la croissance, du coefficient d'utilisation digestive, de l'imprégnation vitaminique D.
Le squelette contient la quasi-totalité du calcium de l'organisme. L'accroissement de la masse calcique osseuse est évaluée à 150 mg/J pendant la première année , 90 mg/J pendant la deuxième. Une partie du calcium est mobilisable et doit, en particulier, assurer un rôle biologique dans l'homéostasie sous forme de calcium ionisé (cofacteur enzymatique, rôle dans l'excitabilité neuromusculaire).

Les besoins quotidiens sont de :
- 400 mg avant 6 mois
- 600 mg de 6 à 12 mois.

Le rapport Ca/P doit être de 1,2 à 1,5 pour assurer l'équilibre nécessaire à l'ossification :
- 800 mg de 1 à 9 ans

-1000 mg de 10 à 12 ans
-1200 mg pendant la puberté

1.6.4 Phosphore

Egalement essentiel à la croissance osseuse, les besoins en phosphore sont liés en raison de leur liens métaboliques aux besoins en calcium. Le rapport Ca/P doit être impérativement supérieur à 1 avant un an puis les apports peuvent être identiques.

1.6.5 Magnésium

Mal connus chez l'enfant les besoins semblent convenablement couverts par l'alimentation (50 mg/24h chez le nourrisson, 100 à 200 mg / 24 h chez l'enfant).

1.7 Besoins en vitamines

Les besoins vitaminiques n'ont été pendant longtemps considérés que sous l'angle des maladies de carence : rachitisme, encore rencontré, scorbut, béribéri, etc..., maladies qui ne se voient plus dans notre pays. Il existe cependant, particulièrement chez l'enfant, des situations d'hypovitaminoses latentes, méconnues, qui sont peut-être fréquentes. Une alimentation déséquilibrée, à base d'aliments industriels, peut en effet facilement réaliser un apport vitaminique insuffisant. Les apports recommandés, mal appréciés, permettent cependant, s'ils sont respectés, d'éviter probablement ces situations de carence.

Apports vitaminiques recommandés chez l'enfant.

Vitamines /24 h	Nourrissons	Enfants de plus de 1 An
Vitamine A (µg)	300 - 450	450 - 700
Vitamine D (UI)	1000	400
Vitamine E (mg)	3 - 5	6 - 7
Vitamine K (µg)	5 -10	15 - 30
Vitamine B1 (mg)	0,3 - 0,5	0,7 - 1
Vitamine B2 (mg)	0,4 - 0,5	0,8 - 1,2
Vitamine B5 (mg)	2 - 5	3 - 5
Vitamine B6 (mg)	0,3 - 0,6	1 - 2
Vitamine B12 (µg)	0,3 - 0,5	0,7- 1,4
Vitamine C (mg)	30 -50	40 - 50
Acide Folique (µg)	20 - 100	50 - 100
Biotine (µg)	10 - 15	20 -30
Niacine (mg)	5 - 6	9 - 13

Valeurs conseillées permettant d'éviter un état de carence et un risque de toxicité. La variabilité des besoins traduit les variations en fonction de la situation métabolique de chaque enfant, et surtout le caractère encore incomplet des connaissances sur ce sujet.
Depuis 1992, les aliments lactés diététiques 1er et 2è âge sont supplémentés à raison de 400 à 450 UI/l environ. Cette supplémentation est un peu faible et une couverture des besoins nécessite l'adjonction médicamenteuse de 400 à 800 UI/j.

1.8 Les oligo-éléments

Il y a 21 métaux lourds dans les tissus, un certain nombre étant reconnus comme essentiels. Il est cependant difficile de donner des recommandations d'apport. En pratique une alimentation équilibrée couvre bien les besoins et, en l'état actuel des connaissances, ce sont essentiellement les apports en fer et en fluor qui demandent une attention particulière.

Les besoins en fer sont plus importants au cours de la première année, particulièrement entre 6 et 12 mois, qu'à n'importe quel autre moment de la vie. Ils sont estimés à 10-15 mg/j.

Des apports suffisants en fluor devraient être assurés à tous les nourrissons dès les premières semaines de vie jusqu'à l'âge adulte, de l'ordre de 0,1 à 1 mg/j durant la première année, de 0,5 à 1,5 mg/j les deux années suivantes, de 1,5 à 2,5 mg jusqu'à 16 ans. Les eaux

de boisson étant habituellement peu fluorées en France, une supplémentation médicamenteuse est nécessaire lorsque la concentration en fluor de l'eau de boisson est inférieure à 0,3 mg/L.

Apports recommandés (valeurs moyennes habituellement conseillées).

Oligoéléments (/ 24 h)	**Nourrisson (1 mois à 1 an)**	**Enfants de plus de 1 an**
Zinc (mg)	5	10
Cuivre (mg)	0,4-0,7	0,7-2
Chrome (ug)	50	100
Manganèse (mg)	0,4-0,8	1
Fer (mg)	6-10	10
Fluor (mg)	0,25	0,5-2
Sélénium (ug)	10-15	20-30
Molybdène (ug)	40-60	100-200
Iode (ug)	40-50	70-120
Cobalt (ug)	50-100	150-200

2 Le lait maternel

2.1 Rappel physiologique

La maturation mammaire (développement des canaux galactophores) se produit au cours de la grossesse sous l'action conjointe des oestrogènes et de la progestérone qui développe les acinis. Ces hormones sont d'origine ovarienne et surtout placentaire chez la femme enceinte. La sécrétion lactée est elle-même sous la dépendance de la prolactine, secrétée par l'hypophyse antérieure dès le deuxième trimestre de la grossesse (une très légère secrétion lactée est possible au 5ème mois de grossesse), mais dont l'action est inhibée par les hormones placentaires. L'accouchement et la disparition du placenta lèvent cette inhibition permettant à la prolactine d'agir rapidement sur la glande déjà préparée : c'est la montée laiteuse.

La sécrétion lactée est favorisée par l'augmentation des glucocorticoïdes libres type Cortisol, liée en partie à la sécrétion accrue d'ACTH qui accompagne l'accouchement. Par contre, la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires est bloquée par l'action de la prolactine, ce qui explique l'aménorrhée physiologique, transitoire de la lactation.

L'éjaculation du lait et l'entretien de la sécrétion dépendent d'un mécanisme neuro-hormonal induit par la succion du mamelon. Ces excitations mécaniques déclenchent, par l'intermédiaire du diencéphale, une sécrétion de prolactine et d'ocytocine. L'ocytine produite dans le lobe postérieur de l'hypophyse entraîne la contraction des cellules myoépithéliales qui entourent les acinis et l'éjaculation du lait.

Enfin, le diencéphale et par lui le cortex cérébral joue un rôle dans la sécrétion lactée, expliquant en particulier l'influence des émotions sur la sécrétion.

On retiendra de ce rappel physiologique que :
- la sécrétion lactée se prépare pendant la grossesse ; c'est donc à ce moment qu'il convient de conseiller ce mode d'allaitement à la future mère et de noter l'état des seins et des mamelons ;
- la mère doit avoir le désir de nourrir son enfant et un climat favorable doit être maintenu en évitant anxiété, émotions, soucis, douleurs (action diencéphalique) ;
- la succion joue un rôle important dans le déclenchement et le maintien de la sécrétion lactée.

Le **colostrum** constitue la première secrétion: Il s'agit d'un liquide jaune, de densité élevée (1040 -1060), riche en protéines (23g/L) et contenant une quantité importante d'acides aminés libres (20%). Il est, de plus, riche en sels minéraux (magnésium, calcium) et en immunoglobulines, surtout IgA. Il contient des macrophages, contribuant à la défense contre l'infection. Il favorise l'évacuation du méconium. . La sécrétion est facilitée par la mise au sein de l'enfant qui, s'il n'a reçu aucune alimentation, a soif et tète avec énergie. La quantité au début faible (20 à 40 ml seulement) va augmenter rapidement.
Le **lait de transition** succède au colostrum pendant une période intermédiaire de quelques jours qui aboutit au **lait mature** en 2 à 3 semaines.

Ce chapitre s'attache à décrire les qualités nutritionnelles du lait maternel par la description de la ***COMPOSITION DU LAIT MATURE***

Une analyse comparative, même grossière, des laits des différents mammifères met en évidence les différences de composition liées aux différences de besoins de croissance et souligne la parfaite **adaptation du lait à l'espèce**.

De façon schématique, la teneur en protéines est d'autant plus élevée que la croissance est rapide; la teneur en lactose est d'autant plus élevée que la croissance cérébrale post-natale est importante; la teneur en graisses est d'autant plus élevée que les besoins énergétiques (notamment de thermo-régulation) sont importants.

Ces points sont illustrés dans le tableau suivant :

Lapin **Homme**	**Temps de doublement du poids de naissance** 5 jours 5 mois	**Teneur en Protéines du lait maternel** 13 g/100ml 1,2 g/100ml
Lapin **Homme**	**Poids du cerveau** 10 g 1 250 g	**Teneur en lactose** 1,8 g/100ml 6,8 g/100ml
Baleine **Homme**		**Teneur en lipides** 45 g/100ml 3,5 g/100ml

Pour souligner ses qualités, d'autant que les "habitudes alimentaires" l'ont au cours des décennies passées mis en concurrence avec le lait de vache, il est habituel de comparer point par point le lait de femme à la composition du lait de vache. Ceci permet d'expliquer les avantages de l'allaitement maternel et de comprendre les modifications apportées pour la conception des aliments lactés infantiles, même si l'objectif de la reconstitution industrielle du lait de femme tient de la gageure.

Tableau de Composition comparée lait de femme - lait de vache (composition par 100 ml)

	LAIT DE FEMME	LAIT DE VACHE
Protides totaux (en grammes)	**0,8 à 1,2**	**3 à 3,5**
a) Protéines	1,2	3,5
- caséine	40%	80%
- lactosérum (protéines solubles)	60%	20%
. lactalbumine	35%	7%
. Bêta - lactoglobuline	0	8%
. lactotransferrine	15%	0,2%
. immunoglobuline	10%	2%
b) Azote non protéique	0,05	0,03
Glucides (en grammes)	**7**	**5**
a) lactose	6	5
b) oligosaccharides	1	traces
Lipides (en grammes)	**3 à 4**	**3 à 4**
AG saturés / AG non saturés	50%/50%	75 % / 25 %
Sodium (en milligrammes)	10 - 20	50 - 60
Chlore	45	110
Phosphore	14-15	90
Calcium	27-32	120
Rapport C/P	2	1,3
Magnésium	3,5	12
Total minéraux	**200**	**700**
Fer (en microgrammes)	30 à 70	10
Zinc	50 à 400	200 à 500
Cuivre	25 à 70	2 à 15
Iode	3 à 50	
Vitamines		
. A (UI)	200	45
. D (UI)	20 à 40	25
. E (mg)	0,35	0,1
. C (mg)	4	10
Charge osmotique (mOsm/L)		

Déchets solubles d'élimination urinaire	90	280
Calories	60 - 80	57 - 85

2.2 Les protéines

2.2.1 Les caséines

On note une faible proportion de caséines dans le lait de femme, en particulier au cours des premiers jours, pour atteindre le rapport classique de 40% dans le lait mature.
La caséine beta est la plus importante ; sa dégradation libère des peptides à activité biologique (activité opioide ou anti-infectieuse). La caséine K, plus récemment décrite, est une glycoprotéine contenant 50% de glucides. La digestion de la caséine pourrait libérer une fraction glycopeptidique stimulant la croissance des bifidobactéries.
Quoique moins riches en phosphore que dans le lait de vache, ces phosphoprotéines (complexe de caséinate de calcium et de phosphate de calcium) permettent d'apporter à l'enfant calcium et phosphore dans un rapport optimal facilitant leur absorption.
La précipitation intragastrique des protéines du lait de femme entraîne une coagulation fine permettant une vidange gastrique de 60 à 90'. A l'inverse, la précipitation du lait de vache du fait de sa richesse en caséines aboutit à une coagulation en gros blocs avec une vidange gastrique de 3 heures.

2.2.2 Les protéines solubles (du lactosérum)

- L'**alpha lactalbumine**, protéine de 14000 daltons, possède une structure en partie analogue au lysozyme mais également à la lactalbumine bovine.

- La **lactotransferrine** (25 % des protéines du lactosérum) a la propriété de fixer le fer à l'état trivalent et son avidité pour le fer est trois fois plus importante que celle de la sidérophiline. La glande mammaire a ainsi la capacité de capter le fer sérique et de le transporter jusque dans le duodénum du nouveau-né où il est absorbé et repris par la ferritine. Cette globuline, en s'emparant du fer nécessaire au développement de certaines bactéries, aurait ainsi un effet protecteur anti-infectieux.

- Le lait maternel contient par ailleurs un taux élevé d'immunoglobulines et de lysozyme (cf chapitre sur les facteurs de défense).

- Rappelons qu'il est dépourvu de **bêta lactoglobuline**.

2.2.3 L'équilibre en acides aminés (A.A.) du lait maternel est mieux adapté : peu de méthionine, plus de cystine. Le lait de femme est riche en taurine (8 mg/100ml) et en cystéine, A.A semi essentiels. Le rapport AA essentiels sur AA non essentiels est de 0,75.

2.2.4 L'azote non protéique

Il représente 20% de l'azote total du lait humain.
Il s'agit :
- d'**acides aminés libres** avec fort taux de taurine et d'acide glutamique.

- de l'azote contenu dans **les oligo-saccharides** (N-Acetylglucosamine).
- **des nucléotides**, molécules composées d'une base purique ou pyrimidique, d'un pentose et d'un (ou plusieurs) groupement phosphate. Précurseurs de la synthèse des acides nucléiques, on conçoit leur rôle biologique fondamental. Ils auraient par ailleurs de multiples autres effets ayant motivé la supplémentation des formules lactées aux U.S.A. et tout récemment en France.

On leur a attribué :
- des effets immunologiques : maturation des lymphocytes, production d'interleukine 2, activité NK.
- une meilleure biodisponibilité du fer.
- un effet favorable sur la croissance du bacille bifide.
- un effet stimulant de la croissance et de la maturation du tube digestif.
- une augmentation des taux circulants des HDL.

Leurs taux dans le lait maternel sont les suivants :
- Cytidine MP : 1 à 17 mg/L
- Uridine MP : 0,1 à 10,5 mg/L
- Adénosine MP : 0,1 à 5,4 mg/L
- Guanosine MP : 0,1 à 3 mg/L
- Inosine MP : 0 à 3 mg/L

2.3 Les glucides

Le lait de femme est plus riche en glucides que le lait de vache (6 à 7 g/L contre 4,5 à 5g/L), mais surtout, il s'agit de **lactose** beta, jouant un rôle important dans l'absorption du calcium et dans la formation des cérébrosides dont on conçoit l'importance au début de la vie quand la croissance du cerveau est particulièrement rapide. Une partie du lactose du lait de femme n'est pas hydrolysée et absorbée, sa transformation en acide lactique dans le colon entraine une baisse du pH, favorise le développement de la flore acidophile riche en bacilles bifides.
Les glucides du lait de femme sont également constitués de 15 à 20% d' **oligosaccharides** constituant le "gynolactose". Il s'agit de monosaccharides (galactose, glucose, fucose, N-Acetyl-glucosamine, N-Acetyl-galactosamine, acide neuraminique) incorporés dans des oligosaccharides dont la quantité et la variété sont très spécifiques au lait humain.

2.4 Les lipides

Si les taux sont proches dans le lait de femme et le lait de vache, la différence tient essentiellement dans l'aspect qualitatif et en particulier la richesse en acides gras polyinsaturés.

2.4.1 Quantité globale

Le taux moyen est de 3,5 g/100ml ; il est surtout très fluctuant au cours même de la tétée, d'une période à l'autre de la journée, en fonction de l'alimentation de la mère et bien sur d'une femme à une autre.

2.4.2 Composition

Le lait maternel est constitué de triglycérides (à 80%), de diglycérides, d'acides gras (AG) libres, de cholestérol et de phospholipides.
Les triglycérides sont composés d'une molécule de glycérol et de trois AG. La disposition des différents AG sur les trois sites de liaison du glycérol sont variables d'une espèce à une autre. Dans le lait de femme, on note une forte proportion d'acide palmitique (C16:0) et d'acide myristique en position C2, alors que les positions C1 et C3 sont surtout occupées par les AG insaturés. La disposition différente dans le lait de vache, où l'acide palmitique occupe les positions C1et C2, peut expliquer la moins bonne digestibilité et justifie la supplémentation des aliments lactés en graisses d'origine végétale et TCM.
Le lait maternel est toutefois essentiellement constitué d'AG à longue chaîne : 98% de C12 à C22.

2.4.3 AG insaturés

Les monoinsaturés :
- Acide palmitoléique (C16:1n-9) (0,5%)
- Acide oléique (C18:1 n-9) (25 à 30%)

Les polyinsaturés à longue chaine(AGPLC ou PUFA pour les anglophones) : Ils appartiennent à 2 " séries " et sont synthétisés par une suite de réactions enzymatiques d'élongation et de désaturation :

- Série n-6

- **Acide linoléique** (C18:2 n-6) (10-15%)
- Acide di-homo-gamma linolénique (C20:3 n-6) (0,3%)
- Acide arachidonique (C20:4 n-6) (0,4%)
- Acide docosatetraénoique (C22:4 n-6) (0,1%)

- Série n-3

- **Acide alpha linolénique** (C18:3 n-3) (0,5-0,8%)
- Acide éicosapentaénoique (C20:5 n-3) (0,12%) (**EPA**)
- Acide docosapentaénoique (C22:5 n-3) (0,5%)
- Acide docosahexaénoique (C22:6 n-3) (0,4%) (**DHA**)

Les AG polyinsaturés jouent de multiples roles biologiques : précurseurs d'éicosanoïdes (prostaglandines), constituants membranaires (retrouvés à un taux élevé dans le cerveau et la rétine). Si la nature "essentielle" de l'acide linoléique est connue de longue date (parfois appelé vitamine F) et a fait l'objet d'une règlementation depuis plus de 20 ans, les connaissances sur les autres AG polyinsaturés à longue chaîne sont plus récentes.
Les étapes de désaturation des AG semblent moins fonctionnelles chez le nouveau-né surtout prématuré, en particulier pour la synthèse de DHA (série n-3) et d'acide arachidonique (série n-6). La présence de ces AGPLC dans le lait maternel revet une importance toute particulière à l'origine de nombreux travaux et d'essai de supplémentation. Les AG de supplémentation

sont cependant pour la plupart issus d'huiles de poisson, riches en EPA dont l'apport en trop forte proportion pourrait freiner la synthèse d'acide arachidonique par blocage de la delta 5 désaturase. Un équilibre très soigneux est indispensable à respecter dans cette supplémentation et doit suivre les apports recommandés: 4 à 10% de l'AET pour l'acide linoléique, un rapport acide linoléique/acide alpha linolénique de 5 à 15, des AGPLC n-3 à 0,5% et n-6 à 1% des AG totaux.

2.5 Les sels minéraux

Le taux est beaucoup plus faible dans le lait de femme (200 mg/100ml) que dans le lait de vache (700 mg/100ml).
La charge de chlorure de **sodium**, plus élevée dans le lait de vache (27 mEq/l, contre 9 mEq/l) dépasse les possibilités d'élimination du rein du petit enfant, non encore mature.
Les taux de **calcium** et de **phosphore** plus élevés dans le lait de vache sont dus à sa richesse en caséines comportant plus de calcium, de phosphore et de magnésium. Le rapport calcium/phosphore est cependant très différent : 2,2 dans le lait humain contre 1,3 dans le lait de vache. 60 % du calcium du lait maternel est absorbé, contre 20 % seulement du calcium du lait de vache. La meilleure absorption du calcium contenu dans le lait maternel est du à ce rapport optimal, à la richesse en lactose et à la bonne digestibilité des graisses. La malabsorption des graisses favorise la perte fécale de calcium par constitution de savons. La constitution de ses graisses et l'activité lipasique intrinsèque du lait maternel sont donc des éléments importants de l'absorption du calcium. L'enrichissement corporel en calcium au cours des 4 premiers mois est évalué à 25-28 mg/J.
Pour le phosphore, l'absorption est de 90% et la rétention quotidienne de 12-13 mg/J.

2.6 Les oligo-éléments

Leur rôle biologique, quoiqu'encore imprécis par beaucoup d'aspects, est essentiel dans la constitution du squelette. Leur concentration est en règle générale plus élevée dans le colostrum que dans le lait mature et leur absorption meilleure que dans le lait de vache.

2.6.1 Le fer : 30 à 70 ug/100ml

Le fer contenu dans le lait de femme est intimement lié à la lactoferrine à 30-40%. On note toutefois que la lactoferrine n'est saturée qu' à 1 à 10% et que son rôle biologique réel reste obscur.
Un tiers du fer est fixé au globules graisseux (xanthine oxydase pouvant fixer 8 atomes de fer) ; une plus faible proportion est fixée aux caséines et au citrate.
Il existe des variations de la richesse en fer : en fonction du terme, de la nature colostrale ou mature du lait, du moment de la tétée. Par contre il semble que le statut en fer de la mère n'intervienne que peu dans la richesse en fer de son lait.
Quoiqu'il en soit, la biodisponibilité est élevée : 50 à 75 % du fer sont absorbés.

2.6.2 Le zinc : 50 à 400 ug/100ml

Le zinc est contenu dans le lactosérum (albumine, citrate) (45-58%), les globules graisseux (12-38%), les caséines (phosphosérines) (8-14%). Sa concentration baisse au cours de la lactation mais sa biodisponibilité est élevée, facilitée semble-t-il par la liaison au citrate.

2.6.3 Le cuivre : 25 à 70 ug/100ml

Le cuivre est lié aux protéines solubles, en particulier l'albumine (45-55%), aux caséines (quelques %) et aux graisses (20%).

2.6.4 Le manganèse : 0,4 à 5 ug/100ml

Sa plus grande partie est liée à la lactoferrine. Il a un rôle de cofacteur enzymatique (synthèse des polysaccharides).

2.6.5 Le Molybdène : 0 à 2 ug/100ml

2.6.6 Le Cobalt : 0,1 à 2,7 ug/100ml

2.6.7 L' Iode : 0,7 à 1,2 ug/100ml

2.6.8 Le Sélénium : 1,5 à 6 ug/100ml

2.6.9 Le Chrome : 1,4 à 4 ug/100ml

2.6.10 Le Fluor : 0,1 ug/100ml

Certains éléments, tels le sélénium, le chrome et le fluor peuvent présenter un risque de toxicité en raison d'une trop forte concentration dans l'environnement. D'autres métaux semblent n'avoir aucun rôle biologique et pouvoir comporter un risque toxique en raison de leur présence dans l'environnement et le risque de contamination du lait maternel : le mercure, le plomb (peintures, vernis), le cadmium (fumée de cigarette) et bien sur les éléments radioactifs.

2.7 Les vitamines

Vitamines (unités)	Lait de femme/L	Lait de vache/L
A (UI)	2000	1025
D (UI)	200-300	150
E (mg)	1,8-3,5	0,4
K (ug)	15	60
B1 (ug)	160	440
B2 (ug)	360	1750
PP (ug)	1470	940
B5 (ug)	1840	3460
B6 (ug)	100	640
B8 (ug)	5	35

B9 (ug)	52	55
B12 (ug)	0,3	4
C (mg)	38-43	11

On constate un taux faible de vitamines B1, B2, B6, B9, B12, et surtout de vitamine K pouvant ne pas couvrir les besoins du nouveau-né. Ceci justifie la supplémentation systématique en période néonatale (quelque soit le mode d'alimentation) pour couvrir le risque de maladie hémorragique.
De la même façon, le taux de vitamine D est très dépendant du statut vitaminique de la mère et peut justifier une supplémentation de l'enfant au sein (et de sa mère).

2.8 Les hormones et substances apparentées

Certaines hormones semblent avoir un rôle actif : l'insuline, le facteur de croissance épidermique (EGF), les prostaglandines et les hormones thyroidiennes (à un taux semble-t-il suffisant pour prévenir les séquelles d'une hypothyroïdie néonatale). Même si leur rôle biologique dans des conditions physiologiques reste obscur, de nombreuses autres substances hormonales sont contenues dans le lait humain : prolactine, stéroïdes ovariens et surrénaliens, calcitonine, érythropoïétine, neurotensine, somatostatine, bombésine.

2.9 Les facteurs de défense contre les infections

L'allaitement maternel peut -et doit- être considéré comme la "norme" physiologique de l'alimentation de l'enfant humain. Il constitue un mode de défense "passive" d'un bénéfice sur le plan immunologique.

2.9.1 Les immunoglobulines

Les IgAs contenus dans le colostrum puis le lait sont les facteurs de défense les mieux connus. Représentant 97% des protéines du colostrum initial, leur concentration peut être initialement de 5 à 15 g/L pour diminuer ensuite rapidement à 0,5 à 1 g/L, mais la quantité de lait ingérée augmentant rapidement, l'apport quotidien reste élevé, de l'ordre de 1g/J d'IgAs. Les IgAs ont une spécificité contre des agents infectieux bactériens ou viraux (Escherichia coli, Salmonella, Shigella, virus de la poliomyélite, etc) ou des protéines alimentaires présentes dans l'alimentation de la mère (Protéines du lait de vache, de soja).

Le lait humain contient également à une concentration sans commune mesure des IgG et IgM.

2.9.2 Les cellules du lait

Le colostrum contient des leucocytes (3.106/ml), dont 90% de macrophages et, 10% de lymphocytes. Leur nombre diminue ensuite et leur réel rôle biologique dans le tube digestif du nouveau-né est mal connu.

2.9.3 Les moyens de défense non spécifiques

- La lactoferrine capte le fer nécessaire à la croissance bactérienne (Gram -). Elle aurait ainsi un rôle bactériostatique voire, quoique non démontré, bactéricide.
- Les ligands de l'acide folique et de la vitamne B12 ont un rôle équivalent par le même mécanisme de compétition avec la croissance bactérienne.
- Le lysozyme pourrait attaquer les membranes bactériennes.
- Le facteur de croissance du Bacillus bifidus contribue à l'installation d'une flore colique acidophile.
- On citera enfin de multiples facteurs de défense dont le rôle exact reste obscur : Interferon, Complément, Facteurs antibactériens, viraux ou parasitaires, Agents à rôle "anti-inflammatoire" pouvant notamment bloquer la libération de cytokines protégeant ainsi contre l'entérocolite ulcéro-nécrosante.

2.10 Conduite et hygiène de l'allaitement

- Il est nécessaire de faire une **préparation psychologique** pendant la grossesse plutôt que d'aborder le problème de l'allaitement "au dernier moment".
- Il faut souligner se **valeur nutritionnelle** mais également **psychoaffective**.
- La tétée est soumise à quelques **règles** simples :

- nettoyage du mamelon à l'eau bouillie sans antiseptique, ni alcool avant la tétée,
- tétée courte (moins de 15 minutes),
- début de la tétée par un sein différent,
- faciliter les premières succions par quelques pressions de l'aréole,
- donner si possible les deux seins à chaque tétée sans s'inquiéter si l'enfant ne prend pas bien le second,
- après chaque tétée, nettoyage des mamelons et aréoles à l'eau pour éviter la macération de lait dans les plis à l'origine des crevasses,
- protéger les mamelons entre les tétées par une gaze stérile.

- Au cours de l'allaitement, il faut exclure **tabac et alcool**,
- Augmenter les **ingestas caloriques** de la mère. Pour faire 850 ml de lait (soit 570 Cal - besoins d'un enfant de 3 mois), il faut 700 Cal environ, d'origine alimentaire et de réserve.
- Ne pas augmenter la **consommation lactée** de la mère mais augmenter son apport hydrique.
- Le problème des **médicaments** passant dans le lait maternel. Si la mère doit poursuivre cette thérapeutique avec des médicaments potentiellement toxiques, il vaut mieux contre-indiquer l'allaitement.

A titre d'indication, on peut donner la liste suivante des médicaments formellement contre-indiqués : acide nalidixique, anticancéreux, anticoagulants oraux (sauf warfarine), antithyroïdiens de synthèse, atropine, chloramphénicol, dérivés de l'ergot de seigle (sauf METHERGIN), iodures, laxatifs (sauf mécaniques), lithium, métronidazole, morphiniques, éléments radioactifs, sulfamides, tétracyclines, tolbutamide.

En pratique

- Il est recommandé de pratiquer l'allaitement à la **demande**.
- Au départ **6 à 8 tétées** espacées de 2h30 à 4 heures.
- La variabilité des horaires et du nombre de tétées dépend de la rapidité d'installation du rythme nycthéméral et du sommeil nocturne prolongé.
- A l'âge de 4 à 8 semaines, l'enfant a en règle 5 à 6 tétées assez régulières et a une durée de sommeil nocturne de 8 heures continues.
- Il ne faut pas abusivement considérer que chaques pleurs de l'enfant signifient qu'il a faim et le mettre au sein toutes les 1/2 heures.
- Il est inutile de peser l'enfant avant et après chaque tétée pour juger de la quantité bue, il suffit de s'assurer d'une prise de poids normale.

3 L'allaitement artificiel

Jusqu'au début du siècle le lait de femme était le seul aliment du nourrisson, au besoin par l'intermédiaire de nourrices dans les milieux aisés. A la fin du XIX ème siècle sont apparues les méthodes de conservation des aliments et donc du lait de vache. Le XX ème siècle a vu se perdre, pour de multiples raisons (travail des femmes, perte de l'exemplarité d'une génération à une autre, préoccupations esthétiques, psychologiques, promotion insuffisante voire encouragement à ne pas allaiter), la " traditon " et plus exactement la logique physiologique de l'allaitement au profit du lait de vache, puis de lait de vache modifié (coupé-sucré) et de préparations industrielles (lait concentré, concentré sucré, laits destinés aux nourrissons).
Par définition l'allaitement est artificiel quant il utilise un autre produit que le lait de femme (le plus souvent lait de vache ou produits industriels).
Le terme de lait est réservé aux produits naturels (lait de vache, lait de chèvre, etc...)
L'analyse comparative de la composition du lait de vache et du lait de femme a souligné l'importance de leurs différences et suggéré la nécessité de modifier la composition du lait de vache pour le rendre plus proche du lait maternel.
Le terme d'aliment lacté diététique a été utilisé pour les "laits industriels" fabriqués à partir de lait de vache avec des modifications destinées à ressembler au lait maternel. Ces modifications sont surtout quantitatives, le lait maternel restant qualitativement non reproductible, en particulier dans ses qualités immunologiques.

Les préparations pour nourrissons premier âge:

Elles sont : " destinées à l'alimentation du nourrisson jusqu'à 4-6 mois et répondent à elles-seules aux besoins de cet âge ".

Les préparations de suite 2ème âge:

Elles sont : " destinées aux nourrissons de plus de 4-6 mois et constituent l'élément liquide principal d'une alimentation progressivement diversifiée".

Des allégations particulières sont définies :

- Protéines adaptées, hydrolysées
- Lactose uniquement (seul glucide)
- Sans lactose (absence de lactose)

- Sans saccharose (absence de saccharose)
- Faible teneur en Sodium (<39mg/100 Cal)
- Enrichi en fer.

Un certain nombre de supplémentations (AGPLC, pré-biotiques, probiotiques) ou d'appellations devenues habituelles (laits hypoallergéniques, pour prématurés, laits de régime) ne sont pas règlementairement définies.

Composition des préparations pour nourrissons 1er âge

Elles sont destinées aux nourrissons de moins de 4 à 6 mois (période correspondant à l'alimentation lactée exclusive - avant diversification).

- Apport calorique : 60-75 Cal/100 ml
- Composition pour 100 Cal :

- Protéines :
  - Lait de vache
    - " non modifiées " : 2,25 à 3 g
    - " modifiées " (Caséine/Lactosérum <1) : 1,8 à 3 g
  - Soja (+ ou - LV) : 2,25 à 3 g
- Lipides : 3,3 à 6,5 g (Acide linoléique : 300 à 1200mg)
- Glucides : 7 à 14 g
  - Lactose > 3,5 g
  - Saccharose < 20 %
  - Amidon < 30 %
- Na : 20 à 60 mg
- Ca : >50 mg
- Ph : 25 à 90 mg
- Fer : 0,5 à 1,5 mg
- Vit D : 1 à 1,25 ug

Caractéristiques principales

1 Les protéines

Elles sont à un taux bien abaissé (de l'ordre de 1,5 g/100ml) par rapport au lait de vache.
Le rapport caséine/protéines du lactosérum est celui du lait de vache 80/20 ou modifié pour diminuer le taux de caséine à 50/50 voire 40/60: allégation " protéines adaptées ", correspondant au profil protéique des anciens ALD " maternisés ".
Quelque soit ce taux, les protéines sont natives, non modifiées dans leur structure et , bien sûr, dans leur potentiel antigénique.
La supplémentation en nucléotides, très repandue aux U.S.A, n'est pas encore courante en France et n'est pas règlementé dans l'arrété du 11.01.1994 . Même si le rôle biologique des nucléotides est de mieux en mieux connu, le bénéfice de cette supplémentation est difficile à évaluer.

2 Les glucides

Le taux, supérieur au lait de vache, est de l'ordre de 7 g/100ml.
Le sucrage est le plus souvent mixte: lactose + polymères (dextrine) à un taux limité à 30%.
Le sucrage exclusif au lactose donne lieu à l'allégation " lactose uniquement ", correspondant aux anciennes formules dites "1er âge maternisé ".
Ces préparations sont bien sûr dépourvues de gynolactose (oligosaccharides).

3 Les lipides

Le taux moyen est de 3,6 g/100ml.
Pour un apport optimal en AG essentiels (acide linoléique), une supplémentation en huiles végétales (palme, coco, soja, etc.) est nécessaire de longue date.
Certaines préparations enrichies en AGPLC des séries n-3 et n-6 ont été récemment mises sur le marché Français, notamment dans les produits pour prématurés (cf).

4 Minéraux, vitamines, oligo-éléments

L'apport en NaCl est limité, le rapport Ca/Ph modifié pour une absorption optimale.
L'enrichissement en fer est devenu la règle.
L'enrichissement en vitamine D est obligatoire en France pour mise en conformité des règles européennes avec des taux moyens de 40 à 45 UI/100ml. Cette supplémentaton n'est cependant pas suffisante pour couvrir la totalité des besoins et ne permet pas de supprimer la supplémentation médicamenteuse.

Composition des préparations de 2è âge

- Apport calorique: 60 à 80 Cal/100ml
- Composition pour 100 Cal :

- Protéines : 2,25 à 4,5 g
- Lipides : 3,3 à 6,5 g
- Glucides : 7 à 14 g
    - Lactose : >1,8 g
    - Saccharose-Fructose-Miel : < 20%
- Na : 20 à 60 mg
- Ca/Ph : entre 1,2 et 2
- Fer : 1 à 2 mg
- Vit D :1 à 3 ug

- Des recommandations sont données pour toutes les vitamines et tous les oligo-éléments.

3.3.2 Caractéristiques principales

3.3.2.1 Les protéines

Le taux de protéines est plus élevé (2,5 à 3 g/100ml) et le rapport caséine sur protéines solubles est celui du lait de vache (80/20).

3.3.2.2 Les glucides

Le sucrage est toujours mixte : lactose (70 % environ) + Dextrine maltose (30 % environ) ou plus rarement un autre sucre (saccharose).

3.3.2.3 Les lipides

Le taux de lipides est plus élevé mais toujours avec en enrichissement en acide linoléique par l'apport de lipides d'origine végétale.

3.3.2.4 Les minéraux, vitamines, oligo-éléments

Le taux de NaCl reste abaissé par rapport au lait de vache même s'il est supérieur aux préparations pour nourrissons.
L'enrichissement en fer est obligatoire. L'enrichissement en vitamine D appelle aux mêmes remarques que pour les préparations pou nourrisson.

Les préparations de suite sont au mieux utilisées jusqu'à 12 mois pour couvir les besoins de l'enfant de bien meilleure façon que le lait de vache: La couverture des besoins quotidiens est illustrée dans le tableau suivant pour un apport de 0,5 l à 9 mois.

	Protéines	Fer	Ca	Vit A	Vit E	Ac linoléique
Préparation de suite	90%	70%	90%	55%	90%	50%
Lait de vache	110%	4%	100%	25%	5%	10%

Les différences d'une préparation à une autre restent minimes.

Les laits "de croissance"

Destinés aux enfants de 1 à 3 ans, ils n'ont pas de réglementation légale et ont pour objet d'apporter un lait de vache enrichi en Fer, Vitamines, Acide linoléique, sans pour autant remplir les critères des laits de suite.
Même si ces produits sont enrichis en vitamines et oligo-éléments, leur justification entre 1 et 3 ans, si l'enfant a un régime bien diversifié et équilibré, reste à démontrer d'autant qu'ils sont nettement plus onéreux que le lait de vache.
Ils ne peuvent, à l'inverse, se substituer aux laits de suite entre 4 et 12 mois.

Les "laits de soja"

Leur fraction protéique est constituée de protéines isolées de soja (par décret: 2,25 à 3 g/100Cal) et non de lait de vache.
Leur composition sur le plan glucides (sans lactose), lipides, minéraux, vitamines, doit répondre aux besoins du nourrisson et aux critères précis énoncés dans l'arrété du 11.01.1994 les règlementant au même titre que les produits à base de lait de vache. L'appélation " lait pour nourrissons ", même par extension, leur est toutefois interdite.
A l'inverse, de nombreux "laits de soja" commercialisés en magasins diététiques n'ont pas une composition conforme aux préparations pour nourrissons, notamment en acide linoléique, en calcium, etc.
L'indication principale pourrait être l'intolérance aux protéines du lait de vache, mais étant donnée la fréquence des intolérances associées protéines de lait-protéines de soja, ils sont peu employés en France.

Les aliments diététiques adaptés à certaines situations pathologiques

Les aliments de régime pour régurgitation

L'épaississement par de l'amidon ou des fibres (pectine), est un mode de traitement diététique des régurgitations simples du nourrisson.
Il existe 2 types d'épaississant : amidon précuit et farine de caroube.

Les aliments appauvris en lactose

Les glucides sont de la dextrine maltose, du saccharose, des oses simples.
Ces aliments peuvent être utilisés dans les intolérances au lactose, en particulier dans la phase de réalimentation des diarrhées aiguës du nourrisson. Leur utilisation prolongée dans ce contexte n'est pas recommandée, surtout pour les formules à teneur calorique faible

Les aliments pour prématurés et nouveau-nés de petit poids de naissance

Leur caractéristiques sont :
- Une teneur en **protéines** plus élevée que les préparations pour nourrissons (2 g/100 ml) avec une rapport caséine/protéines solubles modifié (30/70 ou 40/60).
- Un **sucrage mixte** Lactose + Dextrine.
- Un enrichissement en **triglycérides à chaîne moyenne** (20 à 40 % des lipides) ainsi qu'un enrichissement en acide linoléique, en acide linolénique et également en AGPLC des séries n-3 et n-6 (DHA) : Pre Aptamil, PreGallia, PreNidal, Pre Guigoz.
- Une **teneur en électrolytes** adaptée à l'immaturité rénale du prématuré.

Ces aliments sont destinés à couvrir les besoins de croissance en respectant les limites métaboliques des nouveau-nés prématurés et/ou de petit poids. Sans avoir de règlementation sur leur appellation " pour prématurés ", ils répondent aux critères des préparations pour nourrissons, en particulier en termes de vitamines, notamment D (40 à 80 UI/100ml) E et K pour la prévention de la maladie hémorragique du nouveau-né, et d'oligoéléments.

Les aliments diététiques dits hypoallergéniques (HA)

Une confusion existe dans l'appellation HA du fait de l'absence de règlement précis quant à leur composition. Ces aliments ont pour but théorique de réduire le risque d'allergie alimentaire par une hydrolyse partielle (enzymatique et/ou thermique) de leur fraction protéique d'origine lactée.
L'hydrolyse de ces protéines aboutit à des peptides de taille certes inférieure aux protéines natives du lait de vache mais de taille non négligeable (jusqu'à 5000 dalton voire plus).
Leur rôle préventif reste en cours d'évaluation ; s'il parait réel dans la prévention de l'intolérance aux protéines de lait de vache, la prévention de l'eczéma ou des allergies respiratoires est beaucoup plus discutable voire nulle. Ils ne doivent en tout cas jamais être utilisés dans les intolérances aux protéines du lait de vache avérées.
Leurs indications restent discutables. Ils pourraient se justifier dans l'allaitement d'enfants présentant des antécédents familiaux d'allergie, en particulier au 1er degré et en cas d'antécédents multiples.
Dans tous les cas, les modifications ne portent que sur les protéines, la composition en glucides et en lipides restant conforme à l'arrêté règlementant les préparations pour nourrissons.

Les substituts hydrolysés du lait

Ce sont des aliments destinés à l'alimentation d'enfants en situation pathologique et de prescription médicale. Leur composition et appellation ne sont pas légalement réglementées. Ils présentent les **caractéristiques suivantes** :

- Protéines hydrolysées en très petits peptides (moins de 3500 Dalton) garantissant une réelle hypoallergénicité. Les différences entre eux résident surtout dans l'origine et la nature des protéines hydrolysées: Caséine , Protéines du lactosérum, Protéines de soja et collagène de boeuf .

On note également une différence dans le degré de l'hydrolyse protéique. La majorité des protéines est constituée d'acides aminés libres ou de petits peptides de 2 à 5-6 acides aminés de moins de 1500 dalton ; une fraction plus faible mais non négligeable peut cependant atteindre dans certains produits, une taille maximale de peptides dans le "produit final" de 2000 à 3000 voire 5000 Dalton. Il faut d'ailleurs noter que le profil peptidique de ces hydrolysats n'est donné qu'avec réticence par les fabriquants et qu'il ne figure pas sur les fiches " notices ", alors que la taille des peptides résiduels est un élément important dans l'évaluation du risque allergénique.

- **Absence de lactose** ou simple traces : Glucides composés exclusivement de polymères.
- **Enrichissement en TCM**.
- Composition en minéraux, vitamines, oligo-éléments conforme à l'arrêté.

Les indications sont essentiellement les intolérances aux protéines du lait de vache, les diarrhées graves, ou chez le jeune nourrisson (avant 3 mois), la mucoviscidose.

Conclusion

On comprendra au terme de cet exposé qu'il est difficile de se retrouver dans ce foisonnement de produits dont la diversité de composition, de présentation, et le manque de clarté réglementaire rendent délicate la bonne connaissance et la bonne prescription. Il est tout à fait illusoire de vouloir connaître parfaitement et dans le détail la composition de tous ces produits (plus de 60 préparations citées) qui, au demeurant, change régulièrement. L'essentiel est de bien connaître les différentes catégories de produit pour éviter des erreurs diététiques grossières telle que la confusion laits sans lactose = laits de régime = laits sans protéines de lait de vache.

La diversification

La diversification est l'introduction progressive à partir de 5-6 mois des aliments autres que le lait pour habituer l'enfant en l'espace de plusieurs mois à une alimentation proche de l'adulte.

Les différentes catégories d'aliments

Un aliment est une substance naturelle consommée en l'état ou après transformation.
Un nutriment est une substance chimique (glucide, lipide, protide).
Il est habituel de classer les aliments en cinq groupes aux caractéristiques différentes.

Oeuf - poisson - viande + légumes secs

On distingue 2 sous-groupes :

Oeuf - poisson et viande

1. Valeur biologique

Il s'agit de la principale source de protéines (20 % de leur poids en moyenne).
Les protéines d'origine animale sont riches en acides aminés (AA) essentiels.
On note par ailleurs la richesse en vitamines :
- B1 - PP dans la viande
- A - D dans le poisson
- A - PP dans l'oeuf.

2. Valeur calorique

Elle dépend de la valeur en lipides.
Le dicton "le poisson le plus gras est plus maigre que la viande la plus maigre" ne repose sur aucun fondement scientifique.
En effet, dans la viande du même animal la teneur en lipides peut varier de 1 à 5 en fonction

de son site dans le corps et du mode de préparation culinaire.
Pour mémoire, la teneur en lipides est de :
- 2-3 % dans la viande de cheval
- 10 % dans la viande de boeuf - poulet
- 30 % dans la charcuterie
- 0,55 % dans le poisson maigre
- 12 % dans le poisson gras

3. La digestibilité
Elle est variable en fonction de la richesse en fibres et en tissu conjonctif et du mode de cuisson.

Les légumes secs

1. Valeur biologique
Ils comportent 25 % de protéines mais avec un facteur limitant, le plus souvent la méthionine.

2. Valeur calorique
Elle est élevée du fait de la richesse en glucides (50 %).

3. La digestibilité
Elle est faible du fait de la richesse en fibres.

Le lait et les fromages

1. Valeur biologique
Elle est élevée puisqu'il s'agit de protéines d'origine animale sans facteur limitant.
C'est d'autre part la principale source de calcium de l'organisme.

2. Valeur calorique
Dépend de la teneur en graisses : lait entier, demi-écrémé, écrémé, fromages maigres ou gras.

3. La digestibilité est élevée de l'ordre de 95 %

Les graisses et les corps gras

Il s'agit de produits transformés par une séparation des lipides du reste des composants d'un aliment.
L'apport énergétique est élevé :
- 9 Cal/g pour l'huile
- 8 Cal/g pour le beurre
- 4 Cal/g pour la crème fraîche.
Ils représentent un apport exclusif de lipides avec AG saturés (beurre) ou insaturés (huiles de tournesol, maïs, soja, pépin de raisin ou graisses de poisson).
Ils sont riches en vitamines liposolubles notamment A.
La digestibilité est variable, fonction de l'état physicochimique et du mode de cuisson.

Les céréales et dérivés

Il s'agit d'aliments à vocation énergétique du fait de leur richesse en glucides (70 %) sous forme d'amidon.
Ils sont dépourvus de graisses mais contiennent 10 % de protéines (sous forme de gluten pour certaines céréales) dont la valeur biologique est variable (le facteur limitant est le plus souvent la lysine).
Ils sont par ailleurs marqués par :
- la richesse en fibres (son),
- la pauvreté en eau,
- la richesse en vitamines (B1, B2, PP).

Leur digestibilité dépend de leur richesse en fibres.

Les légumes et les fruits

Ils ne comportent pratiquement pas de protéines et peu de lipides (sauf les olives, avocats et fruits oléagineux).
Ils comportent des glucides dont la majorité sont des glucides non assimilables (cellulose, hémicellulose, pectines, lignines).
Leur valeur énergétique dépend de la teneur en glucides assimilables :
- 20 % pour pommes de terre, bananes,
- 10 % pour fruits, carottes, navets,
- 5 % pour légumes verts.

Ils sont par ailleurs marqués par la richesse en eau, en oligo-éléments, en vitamine C, en potassium (à l'état frais) et en magnésium.
La digestibilité est variable en fonction de la teneur en fibres.

La cuisson est nécessaire pour les tubercules et la plupart des légumes verts. Elle permet un éclatement de la cellulose et de l'amidon et améliore la digestibilité.
Elle dénature cependant la vitamine C et l'eau de cuisson emporte souvent les oligo-éléments et les sels minéraux (d'où l'intérêt de la cuisson à la vapeur)

L'alimentation est bien équilibrée lorsqu'elle comporte un ou plusieurs éléments de chacune de ces 5 catégories d'aliments. Sans aller jusqu'à une rigueur fastidieuse en voulant équilibrer chaque repas, il faut tout au moins essayer d'obtenir un tel équilibre sur les différents repas de la journée. Ceci est valable chez l'adulte mais également chez l'enfant dès lors qu'il est diversifié.

Synthèse sur l’alimentation

1- COMPOSITION DU LAIT DE FEMME ET DU LAIT DE VACHE

%	Femme	Vache
Calories	70	70
Protides (g)	1,3	3,3
Caséine (%)	40	80
Lipides (g)	3,6	3,6
Ac linoléique (mg)	360	-
Lactose (g)	6	4,7
oligosaccharides (g)	1	-
fer (mg)	0,07	0,05

2- ALLAITEMENT MATERNEL

- Il doit toujours être préféré et l'allaitement doit être préparé bien avant l'accouchement

- Il débute dés que l'enfant se réveille

- A volonté pendant la première semaine (colostrum)
- Ensuite 6 tétées par jour jusqu'à 2 mois, 5 tétées à 3 mois et 4 tétées à partir du 4ème mois
- Les deux seins à chaque fois
- 10' chacun
- Si possible 3 mois
- Arrêt progressif

-L'apport hydrique et calorique de la mère doit être suffisant

- Pas d'excitants
- Attention aux médicaments

-Gerçures et crevasses peuvent nécessiter l'emploi d'un tire lait

- De même que l'engorgement mammaire
- L'hypogalactie est rare, souvent secondaire à des compléments donnés abusivement à l'enfant

3- ALLAITEMENT ARTIFICIEL

4.1- Les aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge : janvier 1994

	Laits pour	nourrissons	Laits
%	Protéines adaptées	Protéines non adaptées	De suite
Protéines	<18 g	<21 g	-
Prot sol/cas	<1	>1	-
Lactose	>70%	>70%	-
Sodium	<40mg	<40mg	-
Fer	+	+	+
Ac linoléique	+	+	+
Vit D	+	+	+

4.2- Les quantités à donner (ml) à titre indicatif

Jour 1 à jour 7	6 x 10 à 6 x 70
semaine 2	6 x 80
semaine3	6 x 90
1er mois	6 x100
ensuite	Poids/10 + 200 g (formule d' Apert)

4.3- La reconstitution du lait : toujours une mesure de poudre dans 30 ml d'eau

4- LA SUPPLEMENTATION EN VIT D : 500 à 600 UI/jour jusqu'à 12 à 18 mois

5- LA DIVERSIFICATION

5.1- Etude analytique : âge d'introduction des différents aliments

5.1.2- Céréales

- farines : 3-4 mois

3 mois	4%	2 petites cuillères
5 mois	6%	3 petites cuillères
7 mois	8%	4 petites cuillères

- Biscuits, pain (gluten) : 9 mois
- Pâtes, semoules : 9 mois

5.1.3- Légumes et fruits

- Légumes : 6 mois
- Fruits : 6 mois
- Légumes secs : > 18 mois

5.1.4- Viandes, poissons, oeufs

- Boeuf, poulet, jambon : > 6 mois

Age (mois)	grammes	petites cuillères
6	10 à 15	1
6 à 8	15 à 20	1 ½
8 à 12	20 à 25	2
12 à 24	25 à 30	3

- Poissons : 12 mois
- oeuf
  - Jaune : 9 mois
  - Blanc : 12 mois

5.1.5- Produits laitiers

- Yaourts, fromage blanc, petits suisses : 8 mois
- Fromages

- Pâtes cuites : 9 mois
- Pâtes fermentées : 12 mois

5.2-Etude synthétique : alimentation selon l'âge

- 0 à 6 mois : allaitement exclusif
- A 3 mois : introduction de céréales sans gluten si nécessaire
  - 3 ou 4 biberons de lait
  - 1 bouillie le soir
- A 6 mois : des légumes et des fruits
  - un biberon de lait
  - une purée de légumes et du lait
  - une compote de fruits et du lait
  - une bouillie
- A 7 mois : de la viande et des produits laitiers
  - un biberon de lait
  - une purée de légumes viande et un produit laitier
  - une compote de fruits et du lait
  - une bouillie
- De 6 à 12 mois : 2 repas lactés et 2 repas diversifiés
  - un biberon de lait
  - une purée de légumes viande et un dessert
  - un dessert et du lait ou des produits laitiers
  - un potage et un dessert

Le rachitisme

Définition

C'est une ostéomalacie : défaut de minéralisation par absence de dépôts de sels de calcium au niveau de la trame protéïque de l'os. C'est la conséquence d'une carence en dérivés actifs de la vitamine D.

En fonction de la dose minimale de vitamine D pour la guérison du rachitisme, on distingue :
- Le rachitisme carentiel vitamino sensible,
- Les rachitismes vitamino-résistants.

Physiologie de la vitamine D

Les besoins en vitamine D sont voisins de 400 U. par 24 heures. Les sources de vitamine D sont :
- soit exogènes alimentaires : les aliments naturels ne contiennent que peu de vitamine D sauf certains poissons et le jaune d'oeuf,
- soit endogènes : par synthèse au niveau de la peau par exposition au rayonnement ultra-violet.

La vitamine D circulante a deux origines : cutanée pour la vitamine D3 et digestive (vitamine D2 et vitamine D3). L'absorption digestive se fait au niveau du grêle.

Les vitamines D se transforment en dérivés actifs : au niveau du foie, c'est la formation du 25 OH D3 et au niveau du rein du dérivé actif : le 1 - 25 OH2 D3.

Les principales actions de la vitamine D (en ses dérivés actifs) sont :
- action intestinale : augmentation du transfert du calcium et de façon indépendante, augmentation de l'absorption du phosphore,
- action osseuse : fixation du Ca et du P, sur la trame protéique,
- action rénale : diminution de la calciurie (augmente la réabsorption tabulaire) et de la phosphaturie,
- action musculaire : augmentation de la concentration musculaire en A. T. P. et en phosphore.

1 Rachitisme commun ou carentiel

1.1 Causes de la carence en vitamine D

Les causes de cette carence sont doubles :
- le manque d'exposition des enfants à la lumière solaire ou l'inefficacité de cette exposition en raison de la latitude, des saisons, de la pollution atmosphérique, de la pigmentation cutanée marquée,

- l'insuffisance des apports alimentaires en vit. D. Ceci a conduit à l'enrichissement de certains aliments en vit. D. (Grande Bretagne, Etats-Unis) ou à la prescription médicale de vitamine D (France). Les aliments diététiques lactés sont maintenant supplémentés en Vit. D (400 à 600 U/litre).
Ces conditions se trouvent souvent réunies. De plus, à ces facteurs déterminants, peuvent s'ajouter des causes favorisantes : prédispositions familiales, prématurité, atteinte plus fréquente chez le garçon.

1.2 Symptomatologie clinique

C'est entre 6 mois et 4 ans que l'affection se voit électivement.
Le rachitisme commun carentiel se caractérise par une hypotonie musculaire et des altérations squelettiques atteignant tous les os, notamment au niveau des cartilages de croissance.

1.2.1 Hypotonie musculaire

Elle se présente à tous les stades. Due à l'action de la vitamine D au niveau du muscle, elle est responsable du retard des acquisitions motrices, de l'aspect ballonné de l'abdomen, des déformations thoraciques. L'hypotonie est liée à la déplétion phosphatée et à la carence en A.T.P. Elle est corrigée par l'administration de la vitamine D.

1.2.2 Modifications squelettiques

Dues à l'exubérance du tissu ostéoïde et à l'absence de charge en sels minéraux :
- Crâne : retard de fermeture des fontanelles. Cranio tabes (dépression en balle de celluloïde de l'écaille de l'occipital). L'ostéomalacie des os du crâne est responsable des déformations : aplatissement occipital, proéminence des bosses frontales.
- Thorax : chapelet costal : nodosités visibles ou palpables de la jonction chondro-costale. Déformations secondaires ou ramollissement : rétrécissement sous-mammaire, aplatissement antéro-postérieur.
- Os longs des membres : les lésions du cartilage de croissance se traduisent par l'existence de bourrelets épiphysaires notamment aux poignets et aux chevilles.
Le ramollissement des os entraîne des déformations : incurvations diaphysaires (membres inférieurs surtout), fermeture de l'angle cervicofémoral (Coxa-vara). Modification du bassin.
- Rachis : anomalies rares : accentuation de la cyphose dorsale.

1.2.3 Autres symptômes

Si la carence en vitamine D persiste, le retard de croissance en poids et en taille s'accentue. Il existe souvent associée une anémie hypochrome parfois accompagnée d'une splénomégalie avec myélémie (anémie type Von Jacksh Luzet).
La **triade évocatrice** = tétanie, laryngospasme, convulsion, conséquence de l'hypocalcémie (voir cours : tétanie et hypocalcémie).

Deux formes prolongées = retard staturopondéral, tableau de polycarences, anémie de Von Jacksh-Luzet.

1.3 Aspects radiologiques

Ils sont précoces et existent parfois au stade infra-clinique.

Voûte crânienne : souvent amincie.

Thorax : élargissement et incurvation concave en dedans de l'extrémité antérieure des côtes. Dans les formes graves, déminéralisation et fractures avec cals exubérants.

Os longs : au niveau de la métaphyse, lésions les plus précoces et les plus importantes : élargissement transversal de la métaphyse, incurvation en cupule, apparition de spicules latéraux ; aspect flou, dentelé de la ligne métaphysaire, traduisant l'évolution du rachitisme.

Au niveau de la diaphyse, les signes sont discrets (dans les formes modérées) : simple diminution de la densité osseuse ou importants : déformations diaphysaires, pseudo-fractures de Looser Milkman (trait radio-transparent perpendiculaire à l'axe de l'os). Les fractures vraies peuvent être multiples mais se voient plus rarement.

1.4 Aspects biochimiques

Il y a constamment une diminution de l'absorption intestinale de Ca et du phosphore. Le coefficient d'utilisation digestive du calcium (C.U.D.) est rapidement corrigé par l'absorption de vitamine D.

La calcémie est souvent normale et la phosphorémie habituellement basse. Toutefois, on a décrit 3 stades successifs caractéristiques de la carence en vitamine D (Fraser - Kooh - Scriver) :
- **stade I** : début de la carence : calcémie abaissée, phosphorémie normale,
- **stade II** : la réaction hyperparathyroïdienne du calcium devient efficace. La calcémie se normalise par sortie du calcium de l'os. La réabsorption tubulaire du calcium augmente (hypocalciurie), la phosphorémie est basse.
- **stade III** : carence prolongée et sévère en vitamine D, hypocalcémie par non réponse osseuse à la parathormone ; hypophosphorémie.

Autres paramètres biologiques à noter : les phosphatases alcalines sont augmentées : signe précoce fidèle et leur baisse permet de suivre l'évolution. Par ailleurs on note une hyperaminoacidurie.
Le dosage de la 25.OHD3 dans le sang, confirme la carence.
Le dosage radio-immunologique de la parathormone a permis d'affirmer la réalité du syndrome d'hyperparathyroïdie dans le rachitisme carentiel

1.5 Evolution et complications

L'évolution spontanée se fait vers la guérison par minéralisation progressive. Exceptionnellement, il peut y avoir fixation des déformations osseuses. Le traitement hâte cette évolution.

Les complications sont de deux ordres :
- **Pneumopathies aiguës** : gravité des infections bronchopulmonaires notamment à cause de la mollesse du gril costal et de la faiblesse musculaire.
- **Hypocalcémie** des stades I et III pouvant déterminer tétanie et crises convulsives.

1.6 Formes particulières

1.6.1 Forme du prématuré :

Le prématuré naît avec une réserve en calcium qui est très pauvre. Ses besoins en vitamine D sont accrus. Il existe sans doute un défaut de maturation de la 25 hydroxylase hépatique. Le taux de 25 OH D3 circulant est faible.

1.6.2 Forme à début tardif

Cette forme peut se voir dans la seconde enfance ou l'adolescence et ressemble à une ostéomalacie de l'adulte. La sensibilité à la vitamine D est le meilleur test.

1.6.3 Rachitisme aggravé par la prise d'anticonvulsivants

Ces médicaments inducteurs enzymatiques augmentent la production des dérivés vitaminiques.

1.7 Traitement du rachitisme carentiel

La base du traitement est la vitamine D synthétique. L'efficacité est comparable pour la vitamine D2 ou D3. Dans le rachitisme avec hypocalcémie, il est recommandé de fournir un apport supplémentaire de calcium.

1.7.1 Rachitisme débutant hypocalcémique à lésions osseuses discrètes :

- calcium : 40 mg/kgj
- Vitamine D : 2 à 5.000 U/24 heures.

1.7.2 Rachitisme à lésions évidentes normocalcémique hypophosphorémique :

- Vitamine D : 1 dose de charge 200.000 U puis dose quotidienne de 2.000 à 5.000 U./Jour.

1.7.3 Rachitisme grave avec hypocalcémie

- Normalisation préalable de la calcémie (perfusion I.V. de 200-600 mg/24 heures), puis traitement par vitamine D comme précédemment.

Le traitement corrige rapidement l'hypotonie musculaire et les signes biologiques. Les signes radiologiques de guérison (recalcification des métaphyses) apparaissent au bout de 4 semaines environ. Les déformations diaphysaires peuvent persister longtemps mais se corrigent très habituellement au cours de la croissance.

1.8 Prévention du rachitisme carentiel

400 à 1 200 unités par jour de vitamine D2 ou D3 jusqu'à 18 mois et pendant les périodes peu ensoleillées jusqu'à 5 ans suffisent à prévenir le rachitisme dans la majorité des cas. Cette dose doit être augmentée à 2.000 ou 4.000 U/jour chez le prématuré ou chez l'enfant à peau pigmentée.

Les aliments diététiques lactés pour nourrissons sont désormais (1992) enrichis en Vit. D (400 à 600 U/litre en moyenne). Ceci ne dispense pas de la prophylaxie médicamenteuse. Le nourrisson nourri au lait maternel doit également recevoir cette prophylaxie.

Si la vitamine D est donnée séparement, tenir compte de la teneur en Vitamine D des solutions de vitamines.

2 Rachitismes vitamino-résistants

Deux critères les définissent :
- l'absence d'activité des doses conventionnelles de vitamine D,
- la rechute à l'arrêt des doses fortes de vitamine D capable d'améliorer ce rachitisme.

On en distingue en général deux groupes :

1er groupe : rachitismes vitamino-résistants secondaires

Selon Dent, plus de 30 maladies peuvent s'accompagner de RVR.

Citons par exemple :

- maladies hépatiques : fistules biliaires, ictère chronique, (possibilité d'utiliser le 25 OH D3),

- ostéodystrophie rénale : rôle de l'insuffisance rénale et de l'hyperparathyroïdie : utilisation possible du 25 OH D3 et surtout du 1 25 OH2 D3,

- tubulopathies : acidose tubulaire distale, cystinose, tyrosinose, syndrome de Lowe.

2ème groupe : R.V.R. idiopathiques

- R.V.R. idiopathique hypophosphatémique familial : maladie héréditaire dominante atteignant surtout les garçons. Début assez tardif vers la deuxième année. La maladie se révèle par des déformations (genu valgum - varum, Coxa vara), faciès un peu particulier à front bombé, trouble de croissance : taille définitive entre 1,40 et 1,50. La radio montre des lésions métaphysaires et un aspect trabeculé de l'os. Le signe biologique essentiel est l'hypophosphorémie précoce et constante (30 mg°/oo). L'étiologie de ce RVR ne semble pas être un trouble du métabolisme de la vitamine D.
Le traitement associe des doses élevées de vitamine D (20 à 30.000 U. par jour) à une supplémentation en phosphore (environ 1 g/jour). Le rattrapage de croissance est incomplet.

- R.V.R. pseudo-carentiel familial décrit par Prader-Heredite autosomique récessive. Les symptômes sont très semblables à ceux du rachitisme vitamino sensible carentiel. L'hypocalcémie est constante. Ce type de rachitisme répond en général bien à de grosses doses de vitamine D . Le 1 - 25 OH2 D3 semble efficace dans ce R.V.R.

- R.V.R. à début tardif : cas isolés sans notion familiale. Début après la 5ème année de la vie. Signes cliniques et radiologiques très importants d'ostéoporose et d'ostéomalacie. Biologiquement il y a une hypophosphorémie et un hyperaminoacidurie.
Le traitement comporte de la vitamine D à fortes doses et une surcharge en Ca et en P. La pathogénie est inconnue.

Lecture d’un article en anglais à propos de la malnutrition

Clinical manifestations of malnutrition in children

INTRODUCTION — The goal of nutritional assessment in childhood is to prevent nutritional disorders and the increased morbidity and mortality that accompany them. To meet this goal, pediatric clinicians must know the risk factors for obesity and malnutrition and must understand the normal and abnormal patterns of growth and the changes in body composition during childhood and adolescence. In addition, they must be able to accurately perform and interpret the results of the nutritional evaluation.

Nutritional assessment is the quantitative evaluation of nutritional status. A comprehensive nutritional assessment has four components:

- Dietary, medical, and medication history
- Physical examination
- Growth and anthropometric measurements
- Laboratory tests

The clinical features and anthropometric assessment of protein-energy malnutrition (PEM) and the characteristic findings of the most commonly associated vitamin and mineral deficiencies are reviewed here. Evaluation and management of the malnutrition depends on the clinical setting and cause of malnutrition, and is discussed separately. (See "Laboratory and radiologic evaluation of nutritional status in children", see "Management of failure to thrive (undernutrition) in children younger than two years", and see "Treatment of severe malnutrition in developing countries").

PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION — Severe malnutrition is uncommon in the United States. Clinical findings in children with chronic undernutrition usually include diminished height, poor weight gain, and deficits in lean body mass and adipose tissue. Other features include reduced physical activity, mental apathy, and retarded psychomotor and mental development [1] .

Worldwide, severe protein energy malnutrition is a leading cause of death among children younger than five years of age. Severe protein-energy malnutrition is associated with one of two classical syndromes, marasmus (wasting syndrome) and kwashiorkor, or with manifestations of both. Each type of protein-energy malnutrition may be classified as acute or chronic, depending upon the duration of nutritional deprivation. Children with acute malnutrition appear wasted, whereas children with chronic malnutrition have stunted linear growth. Malnourished children also suffer a number from numerous associated complications. They are more susceptible to infection, especially sepsis, pneumonia, and gastroenteritis. Vitamin deficiencies and deficiencies of minerals and trace elements can also be seen (show table 1) [1] .

Marasmus — Marasmus is characterized by the wasting of muscle mass and the depletion of body fat stores. It is the most common form of PEM and is caused by inadequate intake of all nutrients, but especially dietary energy sources (total calories). Classically, children with marasmus may have severe constipation and are ravenously hungry once refeeding is in progress. Physical examination findings include:

- Diminished weight and height for age
- Emaciated and weak appearance
- Bradycardia, hypotension, and hypothermia
- Thin, dry skin
- Redundant skin folds caused by loss of subcutaneous fat
- Thin, sparse hair that is easily plucked.

Kwashiorkor — Kwashiorkor is characterized by marked muscle atrophy with normal or increased body fat. It is caused by inadequate protein intake in the presence of fair to good energy intake. Anorexia is almost universal. Physical examination findings include:

- Normal or nearly normal weight and height for age
- Anasarca
- Rounded prominence of the cheeks ("moon-face")
- Pursed appearance of the mouth
- Pitting edema in the lower extremities and periorbitally
- Dry, atrophic, peeling skin with confluent areas of hyperkeratosis and hyperpigmentation
- Dry, dull, hypopigmented hair that falls out or is easily plucked
- Hepatomegaly (from fatty liver infiltrates)
- Distended abdomen with dilated intestinal loops.

Adequate protein intake restores hair color, resulting in alternating loss of hair color interspersed between bands of normal pigmentation (flag sign).

Mixed marasmus-kwashiorkhor — Mixed marasmus-kwashiorkhor may occur in a child who has inadequate dietary intake of all nutrients and subsequently develops a common infectious illness of childhood. In this setting, the undernourished child develops hypoalbuminemia and edema because the acute loss of nutrients associated with an inflammatory response is superimposed on the chronic wasting of body fat and muscle nutrient stores.

ASSESSMENT OF SEVERITY — The degree of acute and chronic malnutrition, characterized as ponderal wasting and linear stunting, respectively, can be assessed clinically using various anthropometric measurements (show table 2 and show table 3). The assessment methods are based upon the assumption that during periods of

nutritional deprivation, weight deficits occur initially, followed by length or height deficits and finally by head circumference deficits. Estimates of the severity and duration of nutritional deprivation provide guidelines for the nutritional rehabilitation of the malnourished child [2] .

Severity of wasting or stunting is defined by comparing a child's weight and height measurements to those of a population reference standard. New population standards were developed by the Centers for Disease Control (CDC) in 2000, and by the World Health Organization (WHO) in 2006. In most cases, the WHO reference standard will be appropriate, because this describes normal child growth from birth to 5 years from a variety of populations, under optimal environmental conditions. These charts are available at: (www.who.int/childgrowth/standards/en/). Standards prepared by the CDC also may be used, but will result in higher estimates of undernutrition except during the first six months of life, as compared with WHO standards [3] . (See "Measurement of growth in children").

WHO definitions — The World Health Organization (WHO) has developed criteria for the classification of moderate or severe malnutrition in children [4] . These criteria are based upon the degree of wasting, stunting, and the presence of edema (show table 2). The child's weight for his or her height, and the height for his or her age are expressed as Z-scores. Reference values based on Z-scores are shown on charts available at www.who.int/childgrowth/standards/en/. Wasting and stunting are defined by the following (these diagnoses are not mutually exclusive):

Wasting (indicates acute malnutrition):

- Moderate wasting — weight/height z-score <-2 to -3
- Severe wasting — weight/height z-score <-3

Stunting (indicates chronic malnutrition):

- Moderate stunting — height or length z-score <-2 to -3
- Severe stunting — height or length z-score <-3

Malnutrition:

- Moderate malnutrition — moderate wasting or stunting
- Severe malnutrition — severe wasting, severe stunting, OR edematous malnutrition

Calculators — Z-scores and percentiles may be calculated using the following calculators, which are based on the WHO child growth standards;

- Infants 0 to 2 years:

Boys (show Calculator 1)

Girls (show Calculator 2)

- Children 2 to 5 years:

Boys (show Calculator 3)
Girls (show Calculator 4)

Percent of median method — A child's degree of wasting or stunting also can be classified by calculating his or her weight/height or height for age as a percentage of the population median, as described by Waterlow and colleagues [5,6] . This method may be more practical than Z-scores for clinical use in some settings. It yields somewhat lower estimates of acute severe malnutrition than the WHO z-score based methods, particularly when the new WHO reference standards are used instead of the older NCHS reference standards [7] .

The severity of wasting is determined as a percentage of the expected weight for height for the population [5,6] . The expected weight for height is determined by plotting the child's height on the 50th percentile line of the standard growth curve (usually reflecting the size of a younger child) to determine the child's height age and then finding the 50th percentile weight for that age. Severity is assigned as follows (show table 3):

- Less than 90 percent: First-degree (mild) acute malnutrition
- Less than 80 percent: Second-degree (moderate) acute malnutrition
- Less than 70 percent: Third-degree (severe) acute malnutrition.

The severity of stunting is determined as a percentage of the expected height for age [5,6] . The measured height is divided by the expected height for age and multiplied by 100. Severity is assigned as follows (show table 2):

- Less than 95 percent: First-degree (mild) chronic malnutrition
- Less than 90 percent: Second-degree (moderate) chronic malnutrition
- Less than 85 percent: Third-degree (severe) chronic malnutrition

In the above calculations, the expected height is usually considered to be the 50th percentile height for age for the population. However, if previous serial measurements of the individual child's height are available, then the height for that percentile at the child's age should be used as the expected height, because this provides a more accurate estimate of the child's height potential.

Arm/head circumference — McLaren described an alternative approach to estimate the degree of acute malnutrition in children younger than three years of age and for whom accurate measures of weight or height cannot be obtained [8] . This method uses the mid-upper arm circumference as a proxy for weight and head circumference as a proxy for height. Its accuracy requires that no malformation of the head (eg, microcephaly or hydrocephalus) is present. The degree of acute malnutrition is calculated by dividing the mid-upper arm circumference by the fronto-occipital (head) circumference. Severity is

assigned according to the ratio as follows (show table 3):

- Less than 0.31: First-degree (mild) acute malnutrition
- Less than 0.28: Second-degree (moderate) acute malnutrition
- Less than 0.25: Third-degree (severe) acute malnutrition

ESSENTIAL FATTY ACID DEFICIENCY — Children with protein-energy malnutrition may have deficiencies of the two primary essential fatty acids (EFA), linoleic and linolenic acid. EFA levels may be altered by diet, disease, or prematurity. The biochemical effects of deficiency are an increased triene/tetraene ratio and will be evident prior to any physical changes. Physical signs include scaly dermatitis, alopecia, and thrombocytopenia. Deficiency of EFA can affect growth, and cognitive and visual function in infants [9] .

FAT-SOLUBLE VITAMIN DEFICIENCIES — Children with protein-energy malnutrition also may have deficiencies of the fat-soluble vitamins: A, D, E, and K (show table 4). (See "Laboratory and radiologic evaluation of nutritional status in children")

Vitamin A — Vitamin A deficiency is common in the developing world [10] . It is associated with a group of ocular signs known as xerophthalmia. The earliest symptom is night blindness, which is followed by xerosis of the conjunctiva and cornea [10-12] . Progression of disease includes keratomalacia, ulceration, perforation and scarring of the cornea, prolapse of the lens, and blindness. Other features of vitamin A deficiency include follicular hyperkeratosis, pruritus, growth retardation, and increased susceptibility to infection [13,14] . (See "Overview of vitamin A").

Vitamin D — Deficiency of vitamin D, typically caused by dietary deficiency and inadequate exposure to sunlight, is associated with hypocalcemia, hypophosphatemia, and rickets in children and osteomalacia in adults [15,16] . (See "Etiology and treatment of hypocalcemic rickets in children" and see "Clinical manifestations and etiology of osteomalacia"). Defective bone growth is caused by a failure of mineralization of uncalcified osteoid and cartilage resulting in a wide irregular zone of poorly supported tissue and numerous characteristic skeletal abnormalities including:

- Craniotabes, caused by thinning of the outer table of the skull
- Enlargement and delayed closure of the anterior fontanelle
- Frontal bossing of the skull
- Delayed eruption of the teeth and tooth enamel defects
- Beading of the ribs (rachitic rosary)
- Scoliosis
- Exaggerated lordosis
- Bowlegs in older infants
- Greenstick fractures in the long bones.

Radiographic changes include widening, concave cupping, and frayed poorly demarcated ends of long bones with metaphyseal flaring. (See "Overview of vitamin D").

Vitamin E — Tocopherol deficiency can be associated with a progressive sensory and motor neuropathy, ataxia, retinal degeneration, and a hemolytic anemia [17] . (See "Overview of acquired peripheral neuropathies in children" and see "Overview of vitamin E").

Vitamin K — Deficiency of vitamin K results in a bleeding diathesis. Bleeding may be seen in the skin, the gastrointestinal tract, genitourinary tract, gingiva, lungs, joints, or the central nervous system. (See "Overview of vitamin K").

WATER SOLUBLE VITAMIN DEFICIENCIES — Deficiencies of water-soluble vitamins are seen with protein-energy malnutrition in developing countries but are less common than are deficiencies of fat-soluble vitamins (show table 5). (See "Overview of water-soluble vitamins").

Thiamine — Thiamine (vitamin B1) deficiency is classically associated with beriberi, characterized by high output cardiomyopathy and polyneuritis. Infantile beriberi occurs in infants between one and four months of age who have protein-energy malnutrition, are receiving unsupplemented hyperalimentation fluid or boiled milk, or are breast-fed by mothers who are deficient in thiamine [18] . Infants with beriberi have a characteristic hoarseness or aphonic cry caused by laryngeal paralysis.

Riboflavin — Riboflavin (vitamin B2) deficiency is characterized classically by angular stomatitis, glossitis (magenta tongue), seborrheic dermatitis around the nose and scrotum, and vascularization of the cornea [19] .

Niacin — Niacin (vitamin B3) deficiency results in pellagra with dermatitis, diarrhea, dementia, and weakness.

- The dermatitis is localized to sun-exposed areas of the body. The skin is dry, cracked, hyperkeratotic, and hyperpigmented.
- Watery diarrhea, as well as colitis, may be pronounced. Vomiting also may occur.
- Neurologic findings include peripheral neuropathy, irritability, headache, insomnia, loss of memory, emotional instability, toxic psychosis associated with delirium and catatonia, seizures, and coma.
- Oral manifestations include cheilosis, angular fissures, atrophy of the tongue, hypertrophy of the fungiform papillae, and painful inflammation of the mouth, which may lead to refusal of food.

Pyridoxine — Pyridoxine (vitamin B6) deficiency manifests as nonspecific stomatitis, glossitis, cheilosis, irritability, confusion, weight loss, and depression. Peripheral neuropathy occurs in adolescents, whereas younger children develop encephalopathy with seizures.

Vitamin B12 — Vitamin B12 deficiency is uncommon in children but can occur in exclusively breast-fed infants of vegetarian mothers [20] . Deficiency may cause megaloblastic anemia (show blood smear 1), neuropathy, and demyelination of the central nervous system. Irreversible cognitive deficits may occur in the young infant. (See "Etiology and clinical manifestations of vitamin B12 and folic acid deficiency" and see "Overview of water-soluble vitamins").

Ascorbic acid — Ascorbic acid (vitamin C) deficiency results in the clinical manifestations of scurvy. Overt clinical scurvy presents with hemorrhage (petechiae, ecchymoses, bleeding gums), follicular hyperkeratosis, hemolytic anemia, hypochondriasis, hysteria, depression, and fatigue. Infantile scurvy typically presents with irritability, pseudoparalysis because of painful extremities, failure to thrive, and gingival hemorrhage. The prominence of hair follicles on the thighs and buttocks and the eruption of coiled, fragmented hair with a characteristic corkscrew appearance are specific features of vitamin C deficiency. Petechiae found on the skin have a characteristic pale halo ring around a central erythematous core (show figure 1). (See "Overview of water-soluble vitamins", section on Vitamin C (Ascorbic acid)).

MINERAL AND TRACE ELEMENT DEFICIENCIES — Children with PEM also may be deficient in minerals or trace elements. (See "Overview of dietary trace minerals").

Calcium, phosphate, and magnesium — Calcium deficiency occurs in conjunction with deficiency of vitamin D or parathyroid hormone. Clinical manifestations of hypocalcemia include tetany, Chvostek sign, Trousseau sign, and seizures. Severe hypophosphatemia, (less than 1 mg/dL) can cause myopathy, rhabdomyolysis, bone pain, and osteomalacia or rickets. (See "Signs and symptoms of hypophosphatemia"). Hypomagnesemia typically is associated with hypocalcemia and hypokalemia and manifests with muscle fasciculations, tremors, or spasms, personality change, and seizures. (See "Signs and symptoms of magnesium depletion").

Iron — Iron deficiency anemia is the most common nutritional deficiency in children. (See "Iron deficiency in infants and young children"). Usually, it is a mild to moderate microcytic, hypochromic anemia (show blood smear 2) in an otherwise asymptomatic infant or child. Severe iron deficiency anemia presents with lethargy, pallor, irritability, cardiomegaly, poor feeding, tachypnea, and impaired psychomotor and mental development [21,22] . Spooning and pallor of the nail beds may be present on physical examination. Pagophagia, or pica for ice, is specific for the iron-deficient state. It may be present in children who are not anemic and responds rapidly to treatment with iron, often before any increase is noted in the hemoglobin concentration [23] .

Zinc — Zinc deficiency was originally described in a group of children with low levels of zinc in their hair, poor appetite, diminished taste acuity, hypogonadism, and short stature. Now, it is recognized to be associated also with numerous other findings,

including alopecia, dermatitis, growth failure, and increased susceptibility to infection (show table 6) [24-26] . The dermatitis associated with zinc deficiency classically occurs in the perioral and perianal areas of the body and is characterized by flaming red, easily denuded skin. (See "Zinc deficiency and supplementation in children and adolescents").

Copper — Copper deficiency was first reported in infants recovering from PEM whose diet was based on cow's milk. It is seen also in infants receiving total parenteral nutrition. Copper deficiency is associated with a sideroblastic anemia, neutropenia, failure to thrive, and skeletal abnormalities including osteoporosis, enlargement of costochondral cartilage, cupping and flaring of long bone metaphyses, and spontaneous fractures of the ribs [27] . (See "Overview of dietary trace minerals", section on Copper).

Selenium — Selenium deficiency can cause dilated cardiomyopathy with myocardial necrosis and fibrosis. This condition, known as Keshan disease, occurs primarily in children living in rural China [28] . Sporadic cases have been reported in the United States in individuals with poor nutritional intake, mostly in individuals on long-term home parenteral nutrition [29,30] . Muscle pain, myopathy, loss of hair pigment, and nail bed changes also may occur. (See "Overview of dietary trace minerals", section on Selenium).

Iodine — Moderate iodine deficiency can lead to hyperplasia and hypertrophy of the thyroid gland or goiter to maintain a euthyroid state [31] . Severe dietary iodine deficiency results in hypothyroidism. Hypothyroidism during early critical periods of development can lead to permanent mental retardation, hearing impairment, spastic diplegia, and strabismus. Clinical manifestations of congenital hypothyroidism include hypotonia, macroglossia, hoarseness, growth retardation, and constipation. (See "Iodine deficiency disorders").

Infants born in regions of iodine deficiency (show figure 2) are at risk for some degree of mental retardation. The effects of iodine deficiency can be exacerbated by deficiencies of selenium and vitamin A and the ingestion of foods such as cassava or millet that contain goitrogenic substances. (See "Treatment and prognosis of congenital hypothyroidism", section on Prognosis).

SUMMARY

- Marasmus is characterized by the wasting of muscle mass and the depletion of body fat stores. It is the most common form of protein-energy malnutrition and is caused by inadequate intake of all nutrients, but especially dietary energy sources (total calories). Affected children have stunting as well as wasting. (See "Marasmus" above).

- Kwashiorkor is characterized by marked muscle atrophy with normal or increased body fat. It is caused by inadequate protein intake in the presence of fair to good energy intake. Affected children usually have edema, dermatoses, preserved linear growth, and secondary infections. (See "Kwashiorkor" above).

- Acute malnutrition typically causes wasting (with reduced weight/height), while chronic malnutrition causes stunting (with reduced height for age). The severity of the malnutrition can be categorized based on standard deviations from the population mean (z-scores) (show table 2), or based on the percentage of the population's median (show table 3). (See "Assessment of severity" above).

- Children with protein-energy malnutrition frequently have clinical signs of micronutrient deficiencies (show table 1). Deficiencies of fat-soluble vitamins, iron, and zinc are particularly common, but deficiencies of other water-soluble vitamins, minerals, and trace elements also may be found, varying with the region and chronicity of the malnutrition. (See "Fat-soluble vitamin deficiencies" above, see "Mineral and trace element deficiencies" above, and see "Water soluble vitamin deficiencies" above).

- Whether specific laboratory testing for these nutritional deficiencies is valuable depends on the clinical setting and cause of malnutrition. In developing countries, an empiric approach to replacement often is most practicable. In developed countries, children with malnutrition are more likely to have an underlying malabsorptive disorder. In this setting, specific testing for some micronutrient deficiencies may be appropriate, depending on the pathophysiology of the underlying disorder and physical signs. Assessment of fat-soluble vitamin levels may be warrented in malabsorptive syndromes. Evaluation of folate, vitamin B12, and zinc may be warranted in inflammatory bowel disease. (See "Laboratory and radiologic evaluation of nutritional status in children").

Vomissements du nouveau-né et du nourrisson

1 Définition

C'est le rejet actif, par la bouche, de tout ou partie du contenu gastrique par un effort des muscles de la paroi intestinale et du diaphragme.

2 Physiopathologie

2.1 Généralités

2.1.1 Son déroulement

C'est la contraction violente des muscles striés thoraciques, abdominaux et du diaphragme bloqué en position basse : c'est le phénomène essentiel, mais il est associé à :

- une fermeture du pylore,
- une hypertonie antrale qui rejette les aliments vers la grande courbure,
- une béance cardiale,
- une hypotonie oesophagienne.

Notons donc que l'estomac ne se contracte pas en dehors de l'antre.

2.1.2 Son déclenchement

Il est sous la dépendance de deux centres bulbaires, placés dans le plancher du quatrième ventricule :

- un chimiorécepteur,
- un centre moteur.

Le chimiorécepteur est sensible notamment à :

- des médicaments (la Digitaline, la Théophilline, les salycylés),
- les métabolites endogènes (acidose, insuffisance rénale).
- ainsi qu'aux incitations labyrinthiques.

Ce chimiorécepteur excitera le centre moteur.

Le centre moteur sera incité par des influx venant de :

- diencéphale, cervelet, cortex,
- chimiorécepteur,
- viscères, essentiellement digestif :
    * voile du palais, pharynx,
    * oesophage,
    * estomac,
    * intestin,
    * voies biliaires
    * péritoine.

Toute douleur très vive peut entraîner un vomissement (colique néphrétique).

Ces divers stimuli cheminent par le pneumogastrique et le système sympathique.

2.2 Particularités du nourrisson

2.2.1 Chez le nourrisson, le vomissement est favorisé par :

- l'absorption d'air par le nez, pendant les repas,
- la consistance liquide de ceux-ci,
- le volume gastrique,
- le décubitus.

2.2.2 Il ne faut pas le confondre avec :

- les rejets muco-salivaires d'origine supra-gastrique de l'atrésie oesophagienne,
- le merycisme : qui est une rumination volontaire traduisant un trouble psychologique,
- la régurgitation : peu abondante, elle survient sans effort, s'écoulant au coin de la bouche. La régurgitation qui accompagne le rot après le biberon est physiologique.

3 Conduite du diagnostic

3.1 Interrogatoire

3.1.1 Caractères des vomissements :

- date d'apparition, notion d'intervalle libre, caractère aigu ou chronique,
- horaire, fréquence,
- abondance,
- aspect :

    * blanc : lait non caillé ayant peu séjourné dans l'estomac, lait caillé ayant séjourné plus longtemps,
    * rouge ou noir (sang)
    * vert bilieux : origine post-pylorique et sous-vatérienne.

3.1.2 Les signes associés :

- syndrome infectieux,
- appétit conservé, accru ou diminué,
- comportement : malaises ou souffrance après la têtée,
- état des selles,
- courbe de poids.

3.1.3 Le régime :

Il faut noter :

- le mode de préparation,
- la quantité proposée,
- l'apport calorique reçu
- la reconstitution des laits en poudre,
- le nombre de prises,
- la nature des aliments proposés et leur date d'introduction (protéines de lait de vache, gluten),

 modifications diététiques après l'apparition des symptômes.

3.1.4 Les antécédents de l'enfant

 grossesse,
 accouchement,
 période néonatale,
 développement staturo-pondéral et psychomoteur,
 prise de médicaments (vitamine D, etc...),
 antécédents familiaux (sténose du pylore, IPLV),

3.2 Examen clinique

3.2.1 Juger du retentissement clinique des vomissements

 Etat de déshydratation (le plus souvent extracellulaire et hypochlorémique).
 Etat nutritionnel. Infléchissement, voire cassure nette de la courbe pondérale.
Amyotrophie. Fonte du pannicule adipeux.
 Retentissement respiratoire (par fausses routes).

3.2.2 Examen clinique complet à visée étiologique

 Palpation abdominale. TR.
 Recherche d'un foyer infectieux (ORL,...).
 Examen neurologique (signes d'hypertension intra crânienne).

Les examens complémentaires dépendent de l'orientation étiologique.

3.3 Causes des vomissements. Diagnostic étiologique

3.3.1 Les causes organiques

Il existe deux situations schématiques.
Les vomissements sont :

- occasionnels ou aigus,
- habituels ou chroniques.

3.3.1.1 Les vomissements occasionnels ou aigus

3.3.1.1.1 Les urgences chirurgicales abdominales

Occlusions néonatales congénitales :
 Atrésie et obstructions duodénales ("double bulle" radiologique)
 Atrésies et sténoses du grêle
 Iléus méconial (mucoviscidose)
 Atrésie colique
 Maladie de Hirschsprung
Le diagnostic d'occlusion repose sur la triade vomissements, ballonnement abdominal, retard d'émission du méconium.
Plus l'obstacle est haut, plus le vomissement est "au devant de la scène".
La présence de vomissements verts chez un nouveau-né est en soi hautement supecte

d'occlusion néonatale.

Les causes chirurgicales acquises :
 Appendicite,
 Péritonite,
 Invagination intestinale aiguë,
 Volvulus sur mésentère commun,
 Hernie étranglée,
 Occlusion sur bride.

3.3.1.1.2 Causes médicales

Infection de tout type :
 en premier lieu digestive (gastroentérite aigüe virale ou bactérienne).
 souvent également extradigestive

* méningite
* infection ORL (otite)
* Infection urinaire
* Infection respiratoire (toux émetisante).

Trouble métabolique :
 Hyperammoniémie
 Insuffisance surrénale aiguë
 Intoxication médicamenteuse
 Intoxication par produits ménagers ou industriels.

Causes neurologiques
 Hémorragie méningée
 Hématome sous-dural ou traumatisme crânien non compliqué.

3.3.1.2 Les vomissements habituels ou chroniques

3.3.1.2.1 Les causes digestives

3.3.1.2.1.1 La sténose du pylore

- Définition : Leiomyomatose bénigne du muscle pylorique.
- Terrain :

* Garçon : 8/10
* 1er né : 1/2
* Poids de naissance normal voire élevé
* A terme
* Caractère familial (hérédité polygénique)
* Alimenté au lait maternel

- Clinique :

* Les vomissements :
    * Début entre 15 et 40 jours.
    * Aspect alimentaire, jamais bilieux, parfois hémorragique après plusieurs jours d'évolution.
    * Souvent brutaux, explosifs, post prandiaux précoces au début puis plus tardifs.
* Les signes associés :
    * constipation,
    * ictère à bilirubine libre,
    * persistance de l'appétit.

- Examen clinique : Recherche de trois signes :

* clapotage à jeun,
* ondulations péristaltiques,
* olive pylorique de l'épigastre ou de l'hypocondre droit.

- Paraclinique :

* Echographie :
    * Hypertrophie de l'olive pylorique en longueur et en épaisseur.
    * Rareté des passages.
* Radiographie
    * ASP :
      - rareté des gaz intestinaux
      - distension gastrique avec grande poche à air
    * TOGD :
      - Floculation de la baryte dans le liquide de stase.
      - Dilatation de l'antre.
      - Hyperkinésie inefficace.
      - Retard des passages pyloriques.
      - Défilé pylorique allongé, rectiligne, filiforme échancrant le bulbe.

- Bilan du retentissement biologique :
Rechercher :

* une alcalose hypochlorémique
* une désydratation.

- Traitement
Après correction des troubles électrolytiques : pylorotomie extramuqueuse sur la ligne avasculaire (Technique de Fredet).
La réalimentation est rapide : quelques heures après l'intervention.

3.3.1.2.1.2 Le R.G.O (cf <u>cours</u>)

3.3.1.2.1.3 Plicature gastrique

 Affection liée à une brièveté anormale du mésocolon transverse qui, plaçant le colon transverse en position haute, amène ce dernier à faire capoter l'antre.

- Clinique : vomissements, douleurs, agitation post prandiale

- Radiologie : Estomac en "cornue" ou en "pipe", aérocolie

- Traitement : Procubitus

3.3.1.2.2 Les causes extradigestives

- Neurologiques

* hématome sous-dural
* tumeur cérébrale

- Surrénaliennes

* insuffisance surrénale par hyperplasie congénitale

- Métaboliques

* hyperammoniémie (amioacidopathies)
* hypercalcémie :
    * intoxication à la vitamine D
    * hyperparathyroïdie
* Intolérance héréditaire au fructose
* Galactosémie congénitale

- Rénales

* Néphropathies chroniques
* Tubulopathies congénitales

3.3.2 Les causes fonctionnelles

3.3.2.1 Causes fonctionnelles digestives

Erreur diététique

* quantitative : par excès +++
* qualitative : lait de vache, excès de farine, etc...

3.3.2.2 Causes fonctionnelles extra-digestives

3.3.2.2.1 Vomissements psychogènes

Deux tableaux cliniques :

* **Mérycisme :** par contraction du diaphragme volontaire, l'enfant fait revenir dans sa bouche une fraction de son repas qu'il rumine et qu'il rejette ou redéglutit. Ce phénomène se produit lorsque l'enfant se croit seul et est assimilé à une manifestation auto-érotique.

* **Vomissements simples**, déclenchés par l'introduction du pouce ou des doigts dans le pharynx.

Causes communes : perturbations des relations affectives mère- enfant.

3.3.2.2.2 Vomissements acétonémiques

- Etiologie :

  * hypoglycémie transitoire évoluant par crises,
  * maladie frappant surtout le garçon à partir de 4 ans, chez un enfant anxieux, émotif, instable.
  * maladie disparaissant entre 7 et 9 ans.

- Aspect clinique :

  * malaise, anorexie, asthénie, vomissements soudains du matin, abondants, cétonémie, cétonurie, hypoglycémie.

- Traitement :

  * de la crise : sucre +++
  * de la maladie : petits repas sucrés multipliés au cours de la journée.

3.3.2.2.3 Mal des transports

Vomissements du nouveau-né

CAUSES CHIRURGICALES	*CAUSES MEDICALES DIGESTIVES*	*CAUSES EXTRADIGESTIVES*
Occlusion néonatale *Atrésie duodénale* *Atrésie du grêle* *Iléus méconial* *Atrésie colique* *Hirschsprung*	*R.G.O* *I P L V* *Infection* *Erreur de régime*	*Infections* - *méningite* - *infection urinaire* - *etc...* *Neurologiques :* - *hémorragie méningée* - *H S D* *Endocriniennes* - *hyperplasie congénitale des surrénales* *Métaboliques* - *Aminoacidopathies* - *H Calcémie* - *Intoxication médicamenteuse* *Rénales*

Vomissements du nourrisson et de l'enfant

URGENCES CHIRURGICALES	*CAUSES DIGESTIVES*	*CAUSES EXTRADIGESTIVES*	*CAUSES FONCTIONNELLES*
I I A *Appendicite* *Péritonite* *Volvulus* *Hernie étranglée*	*Sténose du pylore* *R.G.O* *I P L V* *Infection (GEA)*	*Infections* *Neulogogiques* - *H.S.D* - *tumeur* *Endocriniennes* - *hyperplasie congénitale* *Métaboliques* - *hypercalcémie* - *intoxication* *Rénales*	*Erreur de régime* *Vomissements acétoniques* *Vomissements psychogènes*

Le Reflux gastro-oesophagien de l'enfant

Le RGO, défini comme le passage du contenu gastrique dans l'oesophage, est fréquent dans l'enfance et souvent considéré comme banal et même "physiologique" avant 2 mois ; il peut cependant revêtir des aspects cliniques graves et ses risques de complications ne doivent pas être négligés, même si l'évolution se fait le plus souvent vers la guérison avec l'acquisition de l'orthostatisme.
La meilleure connaissance physiopathologique du RGO et les nouvelles techniques d'exploration permettent une surveillance et un traitement optimaux.

1 Données physiopathologiques

La défaillance du système anatomique anti-reflux sous forme de hernie hiatale est rare chez l'enfant. De toute façon, la présence d'une hernie n'implique pas plus que chez l'adulte la présence d'un RGO.
La maturation du sphincter inférieur de l'oesophage (SIO) est rapide avec augmentation de taille au cours des premières années et apparition précoce d'un tonus basal normal en quelques semaines.
Le RGO peut être dû à une baisse constante du tonus basal ou à des relaxations transitoires inappropriées du sphincter.
Le ralentissement de la vidange gastrique, notamment celle des repas liquides, pourrait être chez l'enfant responsable de reflux.
La nature du RGO est chez l'enfant presque exclusivement acide, le reflux bilieux étant exceptionnel.

2 Clinique

2.1 Etude analytique

2.1.1 Les signes digestifs

Les régurgitations
Elles surviennent sans effort, sont favorisées par les changements de position et doivent être distinguées des régurgitations physiologiques survenant au moment du rot post-prandial.

Les vomissements
Ils sont parfois secondaires aux régurgitations. Ils supposent un effort avec contraction diaphragmatique et peuvent être douloureux.

L'hémorragie digestive

Secondaire à une oesophagite peptique dans le cadre du RGO, elle est d'abondance variable s'exprimant le plus souvent par quelques "filets" hémorragiques dans les vomissements, parfois hématémèse de sang rouge ou noirâtre, plus rarement par un méléna ou une anémie microcytaire de saignement occulte.

Les manifestations douloureuses
Elles sont d'expression très variable avec l'âge : agitation, cris perprandiaux et refus de boire, crises de pleurs chez les nouveaux-nés et nourrissons. Les douleurs épigastriques avec brûlure, voire authentique pyrosis peuvent être exprimées par l'enfant grand.

La dysphagie ne survient que rarement et après une évolution longue.

2.1.2 Le retentissement sur la croissance

Il est variable selon l'âge et s'exprime surtout au plan pondéral.

2.1.3 Les manifestations respiratoires ou ORL chroniques

Elles sont très variables et rapportées formellement au RGO avec de grandes difficultés diagnostiques. Il s'agit de :

- bronchites répétées (à composante asthmatiforme éventuelle) ;
- asthme ;
- pneumopathies répétées (surtout des lobes moyen et inférieur droits) ;
- toux chronique (surtout nocturne) ;
- infections ORL (notamment laryngites, pharyngites et trachéites à répétition).

2.1.4 Les malaises ou accidents paroxystiques cardiorespiratoires

Sous ce terme on regroupe des tableaux cliniques différents mais dont la signification est en fait analogue. Il s'agit d'accidents aigus survenus de façon brutale et inopinée avec une symptomatologie cardiorespiratoire parfois associée à des troubles neurologiques.

Dans le RGO, à côté d'accidents d'inhalation évidents, on peut noter :

- des accès de cyanose ou de pâleur ;
- des bradycardies ;
- des apnées ou dyspnées laryngées brutales ;
- des accès d'hypotonie.

La gravité clinique est très variable avec récupération parfois spontanée et rapide ou au contraire après manoeuvres de réanimation (massage cardiaque externe et ventilation assistée par bouche à bouche). On est alors dans le cadre du "Near Miss" ou mort subite "rattrapée".

2.1.5 Des anomalies de posture avec torticolis

Elles peuvent être secondaires au RGO dans le cadre du syndrome de Sandifer.

2.2 Regroupement symptomatique par période d'âge

Il est habituel de séparer 3 périodes : avant 2-3 mois (nouveau-né, jeune nourrisson) ; de 2-3 mois à 15-18 mois (1ère enfance) ; au-delà de 15-18 mois (2ème enfance).

2.2.1 La période de 0 à 2-3 mois

Le RGO est fréquent, souvent physiologique mais pouvant se présenter sous des formes graves. La prématurité et l'hypotrophie ne semblent pas jouer de rôle particulier. Il n'y a pas de prédominance d'un sexe.

Les formes digestives :
Elles sont les plus fréquentes associant syndrome émétisant et douloureux faisant suspecter une oesophagite.
Le RGO peut s'associer à la sténose hypertrophique du pylore (syndrome de Roviralta).

Les formes hémorragiques :
Elles se révèlent par des hématémèses parfois très précoces dès les premières heures de vie et potentialisées par des troubles de la coagulation (hypovitaminose K).

Les malaises :
Ils sont tout particulièrement notés dans cette tranche d'âge correspondant à celle de la mort subite inattendue du nourrisson (cf. cours).
Ces malaises paroxystiques seraient liés à des accidents d'inhalation ou à un phénomène réflexe vago-vagal mis en jeu par stimulation de chémorécepteurs par le liquide gastrique.
Ces chémorécepteurs se situent à plusieurs niveaux : fosses nasales, larynx, trachée, pharynx et oesophage.
Le risque de malaise réflexe serait d'autre part potentialisé par une hypertonie vagale (étudiée par la recherche d'une asystolie par réflexe oculocardiaque).
La présence de malaises fait rechercher un RGO par divers examens complémentaires mais il faut d'autre part établir une *relation de cause à effet RGO-malaise*.
On retient comme argument :

- la disparition des malaises sous traitement anti-reflux ;
- la relation chronologique RG0-apnée sur des enregistrements couplés pHmétrique et cardiorespiratoires ;
- le passage pulmonaire de l'isotope en scintigraphie oesophagienne.

La découverte du RGO ne dispense bien sûr pas de faire une enquête étiologique complète notamment cardiorespiratoire et neurologique.

L'évolution du RGO de la période néonatale
Elle est en règle bénigne pour les formes digestives et hémorragiques. Les malaises posent un problème différent : la réelle efficacité du traitement anti-reflux doit être contrôlée par enregistrement pHmétrique si les malaises persistent.

2.2.2 La 1ère enfance (de 3 mois à l'âge de la marche)

Il existe une prédominance masculine (60 %).

Les formes digestives :
Ce sont les plus fréquentes (80 % des cas) associant régurgitations, vomissements, manifestations douloureuses, hémorragies digestives.
Un retard pondéral est fréquent (30 % des cas).

Les formes respiratoires :
Elles représentent 20 % des cas. Il est difficle d'établir la responsabilité du RGO dans les symptômes présentés (cf. chapître 2è enfance), d'autant que des troubles de la déglutition peuvent se présenter sous le même aspect.

L'évolution du RGO de la 1ère enfance
A moyen terme et avec un traitement correct (rarement chirurgical), elle est favorable.
L'acquisition de l'orthostatisme et de la marche est une étape essentielle dans la maturation du système anti-reflux et correspond dans la majorité des cas à la diminution ou la disparition de la symptomatologie.
Le RGO peut disparaître même si une anomalie anatomique (hernie hiatale) persiste.
L'évolution individuelle d'un RGO chez un enfant donné est cependant imprévisible.

2.2.3 La 2è enfance

Les formes respiratoires :
A côté des *formes digestives* restant les plus fréquentes, c'est à cet âge qu'on retrouve le plus de *formes respiratoires chroniques*.
Si l'association RGO-troubles respiratoires chroniques est fréquemment notée, il est cependant difficile d'affirmer laquelle des deux pathologies est à l'origine de l'autre.
On connaît le rôle sur le tonus du SIO de la toux chronique avec hyperpression abdominale, de la distension thoracique et des médications à visée respiratoire telle que la théophylline.
D'authentiques RGO secondaires aux troubles respiratoies sont souvent retrouvés dans la mucoviscidose et dans l'asthme notamment .
Incriminer le RGO dans la genèse d'une maladie respiratoire chronique nécessite donc de recueillir les arguments :

- les antécédents de vomissements néonataux ou de la 1ère enfance ;
- le caractère nocturne ou lié au décubitus des signes ;
- l'absence de caractère saisonnier ;
- la localisation droite des pneumopathies ;
- la négativité de l'enquête étiologique (recherche de déficit en IgA, test de sueur, enquête allergologique).

Les examens explorant le RGO apportent des données précieuses :

- passage pulmonaire en scintigraphie ;
- prédominance nocturne du RGO en pH-métrie ou survenue de signes respiratoires simultanée à la chute du pH ;

La responsabilité directe du RGO est souvent affirmée à posteriori devant la disparition des

troubles respiratoires sous traitement anti-reflux

L'évolution du RGO de la 2ème enfance
Elle est mal connue et nécessite une surveillance, au moins clinique, attentive.
La persistance d'un RGO symptomatique et notamment d'une oesophagite peptique sévère après l'âge de la marche relève le plus souvent d'un geste chirurgical. L'évolution "naturelle" d'un RGO au delà de cet âge peut en effet se compliquer notamment de sténose peptique. L'endobrachyoesophage avec hétérotopie épithéliale est par contre exceptionnelle chez l'enfant.

Cas particuliers :

Il faut souligner les particulières fréquences et gravité du RGO :
- chez les enfants ayant été opérés d'une **atrésie de l'oesophage** avec haut risque de sténose sur l'anastomose due à l'oesophagite ;

- chez les enfants ayant une laryngo-trachéomalacie.
- chez les enfants présentant un retard mental grave ou une **encéphalopathie**. La plus grande fréquence et la gravité du reflux sont dues à la baisse du tonus du SIO, l'état grabataire, les déformations rachidiennes, la spasticité de la sangle abdominale et le recours fréquent à l'alimentation sur sonde nasogastrique.

3 Examens complémentaires

3.1 Etude analytique

Comme chez l'adulte, on peut distinguer les méthodes d'exploration en 2 groupes :
- méthode diagnostique directe objectivant le RGO lui-même (radiologie, scintigraphie, pH-métrie, échographie) ;
- méthode diagnostique indirecte objectivant la cause ou la conséquence du reflux (manométrie, endoscopie, histologie).

3.1.1 Les méthodes diagnostiques indirectes

Le transit baryté oesophagogastroduodénal
La radiologie précise les anomalies de la région hiatale : malposition cardiotubérositaire, hernie hiatale par glissement.
Le RGO peut être spontané ou secondaire aux manoeuvres de provocation.
La radiologie étudie mal la muqueuse oesophagienne mais visualise bien les sténoses peptiques.
La *sensibilité* est de 40 à 50 %.

La scintigraphie oesophagienne
L'exploration est réalisée chez un enfant à jeun avec du Technétium 99m mélangé au repas habituel.
Une caméra à scintillations est centrée sur le 1/3 inférieur de l'oesophage après repérage de la cavité gastrique.
Chaque épisode de RGO est visualisé par une image scintigraphique et peut être reporté sur une courbe d'activité oesophagienne en fonction du temps.
L'examen peut être complèté d'images pulmonaires à la recherche d'une activité traduisant un passage pulmonaire du contenu gastrique.
La scintigraphie peut être suivie d'une mesure de la vidange gastrique.
La scintigraphie permettrait de retrouver un passage pulmonaire dans 10 % des RGO à symptomatologie respiratoire de l'enfant.
La *sensibilité* est de 60 % à 70 %.

La pH-métrie :
L'enregistrement prolongé du pH est la meilleure méthode.
Le matériel utilisé est analogue à celui des adultes avec des sondes adaptées à la taille de l'enfant.
Les données recueillies et l'expression des résultats sont les mêmes que chez l'adulte (pourcentage du temps passé au-dessous de pH 4, durée moyenne des épiodes de RGO, durée du reflux le plus long, nombre total d'épisodes de plus de 5 minutes).
L'existence d'un RGO pathologique est déterminée sur des données quantitatives en référence à des valeurs "normales" retrouvées sur des témoins sains :

- pourcentage de pH < 4 = 5,2 % sur 24 H ;
- *la sensibilité* et la *spécificité* sont de 90-95 % sur 24 heures.

Les enregistrements de longue durée permettent de rechercher le reflux dans toutes les circonstances physiologiques (repas, sommeil, différentes positions).
La pH-métrie nocturne ou sur 24 heures revêt une importance majeure dans l'exploration des RGO à manifestations respiratoires chroniques ou à l'origine des malaises.

L'échographie
Elle permet d'étudier la région cardiotubérositaire et de montrer un reflux du contenu gastrique dans l'oesophage. Elle a l'avantage de son inocuité mais sa sensibilité reste à évaluer.

3.1.2 Les méthodes diagnostiques indirectes

La manométrie
Les principes de l'examen et les données recueillies sont identiques à ceux de la manométrie chez l'adulte :

- étude de la pression du sphincter supérieur de l'oesophage ;
- étude de la motricité oesophagienne,
- enregistrement de la pression basale du SIO et d'éventuelles relaxations inappropriées.

La manométrie reste d'application limitée chez l'enfant du fait :

- des difficultés purement techniques de réalisation liées à l'âge des enfants explorés ;
- de sa faible sensibilité (50 % seulement des malades ont une pression basale du SIO basse) ;

L'endoscopie
Sa technique est identique à l'endoscopie de l'adulte au fibroscope souple.
Un matériel adéquat permet de faire des endoscopies même en période néonatale. Elle permet d'affirmer la présence d'une oesophagite (érosive voire ulcérée), d'une anomalie cardio-tubérositaire ou d'une complication (sténose, endobrachy oesophage).
Il est important de rappeler que :

- la présence d'une oesophagite peptique macroscopique permet d'affirmer le RGO mais qu'une fibroscopie normale n'élimine bien sûr pas un tel diagnostic ;
- la fibroscopie est le seul examen fiable pour juger de l'importance des lésions muqueuses ;
- l'absence de parallélisme entre l'importance clinique du RGO et la présence d'une oesophagite souligne l'intérêt particulier de l'examen endoscopique.

L'histologie
Le recours à l'étude histologique est peu fréquent en pratique pédiatrique pour deux raisons :

- d'une part, la présence d'une oesophagite purement microscopique n'a sans doute pas la même valeur pronostique qu'une oesophagite ulcérée ;
- d'autre part, les biopsies sont souvent difficiles, de taille exiguë et donc plus souvent ininterprétables.

3.2 Le choix des examens complémentaires

Disposer de nombreux examens complémentaires ne veut pas dire qu'ils sont à faire tous et dans toutes les situations cliniques.
Une stratégie d'exploration du RGO doit donc être définie et peut se diviser en trois étapes :
- faire le diagnostic du RGO et lui attribuer la responsabilité des signes cliniques ;
- rechercher une oesophagite peptique ;
-surveiller l'évolution du RGO sous traitement et poser l'indication éventuelle d'un traitement chirurgical.

3.2.1 Le diagnostic positif du RGO

L'indication des examens complémentaires est dépendante des différents tableaux cliniques.

Les tableaux "digestifs" typiques du nourrisson
Le diagnostic du RGO peut reposer sur la seule clinique sans nécessité de le confirmer par des examens complémentaires.

Les malaises :

Le RGO doit être affirmé et la relation RGO-malaise doit également être établie par :

- pH-métrie nocturne ou de 24 heures couplée à un enregistrement cardio-respiratoire (séquence RGO-apnée) ;
- TOGD qui reste indiqué pour rechercher un RGO et surtout une autre cause de malaise (arc vasculaire anormal, trouble de déglutition, etc...) ;
- éventuellement scintigraphie oesophagienne (passage pulmonaire).

Les tableaux respiratoires chroniques :
On pratique :

- pH-métrie nocturne ou sur 24 heures (durée moyennne du reflux nocturne).
  La confrontation des données paracliniques permet au mieux d'établir la relation de cause à effet RGO-signes respiratoires ;
- éventuellement scintigraphie (passage pulmonaire).

3.2.2 Le diagnostic d'oesophagite peptique

Il ne peut être retenu que sur des constatations endoscopiques. Une fibroscopie s'impose devant tout argument clinique (douleurs, saignements extériorisés, anémie ferriprive sans carence d'apport, retard pondéral) et après 18 mois.

3.2.3 La surveillance de l'évolution

En cas d'évolution clinique favorable, le contrôle par un examen complémentaire n'est sans doute pas indispensable.
En cas d'évolution défavorable sous traitement, il est justifié de proposer une pHmétrie de 24 heures sous traitement médical pour l'adapter ; éventuellement une fibroscopie.

4 Traitement

4.1 Traitement médical

4.1.1 Les buts

Ils sont :

- de reconstituer la compétence du système anti-reflux ;
- de neutraliser le reflux acide ;
- d'augmenter la résistance de la muqueuse oesophagienne.

4.1.2 Les moyens

La position :
La meilleure position anti-reflux est le décubitus dorsal surélevé à 30-40° dans un harnais.

Cette position a de multiples avantages :

- elle diminue la fréquence du reflux ;
- elle favorise la vidange gastrique ;
- elle est bien tolérée par les nourrissons dont le sommeil n'est pas perturbé ;
- elle évite les accidents rencontrés dans l'orthostatisme plus franc (scoliose, torticolis).

La position surelevée ventrale n'est plus conseillée devant les données épidemiologiques sur la mort subite du nourrisson et la position ventrale. Le positionnement en "baby relax" paraît devoir être abandonné du fait de l'hyperpression abdominale secondaire au "tassement" du nourrisson.

Les mesures hygiénodiététiques :
Elles consistent en :

- la diminution du volume des repas par fractionnement ;
- l'épaississement des repas (Gelopectose, Gumilk, Maïzena) ou utilisation de laits pré épaissis (AR)
- la suppression des aliments (chocolat) et des médicaments à effet dépresseur sur le SIO (théophylline) ;
- la soustraction de l'enfant à un environnement tabagique.

Les médicaments :
On a recours à :
- *des médicaments améliorant la "mécanique" antireflux*, comme :

- le Cisapride (Prepulsid) à 1 mg/kg/j qui augmente la pression du SIO et accélère la vidange gastrique (attention aux associations contre indiquées - Prantal +++).
- le métoclopramide (Primperan). La posologie dans le RGO ne doit pas être inférieure à 8 mg par kilo de poids ;
- la dompéridone (Motilium) (1 m/kg/j) ;
- le bétanéchol et la Trimébutine sont plus rarement indiqués.

- *des médicaments diminuant la nocivité du reflux*, comme :

- les anti-acides qui neutralisent l'acidité du liquide gastrique refluant,
- les topiques protecteurs tels que la smectite ;
- les inhibiteurs de la secrétion acide gastrique, la cimétidine à, la dose de 20 à 40 mg/kg/j en 3 prises ou la ranitidine à 10 mg/kg/j en 2 ou 3 prises.

4.1.3 Les indications

Le traitement médical doit toujours être mis en route en première intention en associant :

- l'horthostatisme ventral permanent,
- l'épaississement des biberons,
- un agent modificateur de la pression du SIO,

- un agent neutralisant.

Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique ne se conçoivent qu'en cas d'oesophagite peptique authentifiée à l'endoscopie et pour de courtes périodes (1 à 2 mois maximum).

4.1.4 La durée du traitement

Elle est difficile à codifier. Théoriquement, le traitement médical doit être poursuivi jusqu'à l'âge de la marche (12-18 mois).
En fait, un relâchement est souvent observé dans le suivi du traitement avant d'avoir atteint cet âge. Plutôt que de prescrire sans modulation un traitement mal suivi, il vaut mieux discuter régulièrement (tous les 2-3 mois) de son utilité en fonction :

- de l'âge de l'enfant au début du traitement ;
- de l'évolution des signes ;
- de la courbe de croissance staturo-pondérale ;
- des données d'éventuels examens paracliniques.

Par contre, la persistance du RGO une fois la marche acquise impose un bilan complet (pH-métrie de 24 heures, fibroscopie) pour adapter le traitement médical et envisager un traitement chirurgical.

4.2 Traitement chirurgical

4.2.1 Les buts

Ils sont :

- de replacer l'oesophage terminal dans l'abdomen ;
- de rétrécir l'orifice oesophagien du diaphragme ;
- de reconstruire un dispositif valvulaire.

4.2.2 Les méthodes

Elles sont identiques chez l'enfant et l'adulte : Nissen : manchonnement péri-oesophagien par la grosse tubérosité gastrique.

4.2.3 Les indications

Certaines sont quasi formelles :

- sténose peptique ;
- oesophagite peptique persistant après acquisition de la marche ou sur les terrains débilités (encéphalopathes) ;
- grandes hernies paracardiaques ou médiastinales.

D'autres indications sont discutées en étroite collaboration médico-chirurgicale :

- les malaises graves persistant sous traitement médical avec contrôle pH-métrique ;
- les oesophagites avant un an résistant au traitement médical (anti H2) ;
- les formes respiratoires chroniques résistant à un traitement médical bien suivi et après établissement d'une relation de cause à effet formelle.

Cliniques : LES DOULEURS ABDOMINALES DE L'ENFANT

Les douleurs abdominales de l'enfant sont très fréquentes. Les diagnostics évoqués sont différents suivant le type de la douleur (aigue ou chronique), son siège (hypochondre, fosse iliaque droite, pelvis), les signes cliniques associés (fièvre, notion de traumatisme, vomissements, diarrhée, ou constipation) la perception d'une masse, la notion de maladie générale connue, l'âge (nourrisson ou grand enfant). Nous envisageons içi essentiellement las cas o la douleur est le maître symptôme, ce qui exclut les tumeurs traitées ailleurs.

Dans tous les cas si des examens d'imagerie sont nécessaires, on pratiquera presque toujours deux examens, à savoir: l'abdomen sans préparation et l'échographie dans cet ordre.

Ces deux examens sont nécessaires et suffisants dans l'immense majorité des cas. En fonction de cas plus particuliers, on pourra pratiquer des opacifications digestives, urinaires, vasculaires, voire scanner ou IRM en complément de bilan.

Il n'est pas inutile de rappeler que si les douleurs de l'enfant ont été jugées par le clinicien suffisamment significatives pour mériter un abdomen sans préparation et une échographie, il convient dans bien des cas et *toujours dans un contexte fébrile de pratiquer une radiographie pulmonaire.*

1. RÉSULTATS

1.1. L'abdomen sans préparation (debout, couché)

L'abdomen sans préparation apporte souvent des éléments d'orientation et parfois une solution définitive.

Un pneumopéritoine signe la présence d'une perforation intestinale.

Une calcification abdominale peut, en fonction de sa topographie et de sa forme, évoquer un fécalithe appendiculaire, une lithiase urinaire, une lithiase vésiculaire, une tumeur calcifiée.

Une distension intestinale avec niveaux hydroaériques oriente vers une occlusion intestinale ou une péritonite.

Une interruption du cadre colique (colon coupé) associée à un syndrome sub-occlusif fait suspecter le diagnostic d'invagination intestinale.

Une anse sentinelle persistante peut être en rapport avec un iléus réflexe au contact d'une formation péritonéale inflammatoire.

L'absence d'air dans l'abdomen, signe classiquement décrit dans l'appendicite mais qui peut simplement traduire la présence de liquide au sein des anses intestinales.

Des niveaux hydro-aériques sans distension importante, qui peuvent, ici encore, traduire la présence d'un processus inflammatoire sous-jacent, mais ne sont parfois que le simple reflet d'un syndrome diarrhéique.

1.2. L'échographie

L'échographie est le complément parfait de l'abdomen sans préparation. Elle permet soit de conforter un diagnostic évoqué sur celui-ci, soit de révéler une anomalie insoupçonnée. Elle met ainsi en évidence des anomalies variées telles qu'un épanchement de la cavité péritonéale, un abcès, une invagination intestinale aigu, une dilatation des voies urinaires, etc... L'étude dynamique fait la part entre de simples anses agglutinées et un abcès. Enfin, l'utilisation de sondes de haute fréquence permet le diagnostic de certains épaississements de la paroi intestinale, ainsi que l'analyse d'un appendice épaissi pathologique.

2. ÉTIOLOGIES

2.1. Les douleurs aiguës d'origine mécanique

2.1.1. L'invagination intestinale aigu‘

Le diagnostic est évoqué devant une douleur abdominale de la première enfance (6 mois à 2 ans).

L'association abdomen sans préparation et échographie permet dans la plupart des cas le diagnostic.

L'ASP peut être normal ou montrer une insuffisance de gaz digestifs, l'opacité du boudin moulée par l'air colique, la visibilité d'anses grêles dans l'hypochondre droit, la vacuité de la fosse iliaque droite. L'echographie montre le boudin d'invagination sous la forme d'une image en cocarde ou de pseudo-rein. Le lavement opaque ou à l'air s'attache à réduire l'invagination.Ceci est plus ou moins facile, amélioré par la présence d'une prémédication réalisée par l'anesthésiste lorsque c'est possible.Les critères de réduction sont important à obtenir: les dernières anses grèles doivent être remplies sur 20 cm au moins. Le caecum doit être en place et bien rempli. La persistance d'une lacune sur le bord interne correspond souvent à un oedeme de la valvule .

L'intérèt majeur de l'échographie est de permettre la différenciation entre invagination vraie et simple gastroentérite.

Chez l'enfant plus grand, ce diagnostic est moins fréquent et doit faire rechercher de principe une lésion pré-existante.

Il faut souligner la particularité des IIA dans les purpuras rhumatoides . Elles sonts souvent iléo-iléales avec un hématome pariétal pour point de départ.

2.1.2. Les occlusions mécaniques

Le tableau clinique et l'abdomen sans préparation suffisent à confier l'enfant au chirurgien.

Le volvulus sur malrotation ou sur défaut d'accolement est un problème classique de la période néo-natale mais se rencontre parfois chez des enfants plus grands.

Les volvulus primitifs du grèle ou du colon sont très rares chez l'enfant. Le tableau clinique alarmant et les signes d'occlusion sur l'abdomen sans préparation sont suffisants pour confier l'enfant au chirurgien. La plupart des volvulus surviennent sur des brides post-opératoires.

Les hernies internes sont le plus souvent une découverte opératoire chez un enfant adressé pour tableau d'occlusion.

Le diagnostic des hernies inguinales est avant tout clinique mais la découverte sur un abdomen sans préparation d'une image aérique ou d'un épaississement des parties molles au niveau de la région inguinale est classique.

2.1.3.Les autres affections chirugicales

Il faut penser à la torsion de la rate lorsque celle-çi n'est pas à sa place et qu'une masse échographiquement compatible est retrouvée dans le pelvis ou la région périombilicale. Le doppler présente un intéret tout particulier ici pour apprécier le flux dans les vaisseaux spléniques.

Dans les suites de traumatismes, il faut penser aux faux kystes du pancréas.

2.2.Pathologies inflammatoires ou infectieuses

2.2.1. L'appendicite et ses complications

L'appendicite aigüe continue de poser des problèmes quotidiens. Ces difficultés sont à l'origine d'un certain nombre d'erreurs par excès qui entrainent des appendicectomies inutiles, ou d'erreurs par défaut qui sont à l'origine de retards opératoires. Dans les cas douteux, il est donc très intéressant de pouvoir disposer d'une méthode non invasive comme l'échographie car les complications restent graves.

2.2.1.1. L'appendicite aigu'

Son diagnostic reste avant tout clinique. L'abdomen sans préparation montre parfois une calcification traduisant la présence d'un coprolithe appendiculaire. Aucun autre signe n'est vraiment spécifique et il est classique de dire que l'abdomen sans préparation peut être strictement normal. Parmi les signes classiques, rappelons:

- La distension gazeuse du caecum en rapport avec un ileus caecal.
- Le spasme du colon droit contrastant avec un transverse dilaté;
- la distension des anses iléales terminales.
- L'épaississement de l'espace interluminal de ces anses.
- L'opacité de la fosse iliaque droite en rapport avec des anses pleines de liquide , ou un abcès
- L'effacement de la partie inférieure du psoas droit par oedème.
- Une inflexion reflexe du rachis lombaire vers la droite.

L'échographie permet dans un bon nombre de cas de visualiser l'épaississement de la paroi de l'appendice et la réaction péri-lésionnelle.

La technique de compression progressive de PUYLAERT est fondamentale. Une compression trop franche provoque une défense de la paroi abdominale et empêche la visualisation de l'appendice alors qu'une compression douce permet de dégager l'appendice au milieu des anses grêles qui l'entourent et de visualiser le psoas.

L'appendice normal est parfois visible à condition de travailler avec une sonde de 7.5 MHz, de prendre son temps et d'avoir une certaine expérience. Il mesure de 3 à 6 mm de diamètre. Une paroi digestive comporte 4 couches à savoir :

- la muqueuse, qui est hypoéchogène
- la sous muqueuse qui est hyperéchogène,
- la musculeuse qui est hypoéchogène
- et la séreuse qui est hyperéchogène

Les 4 couches ne sont pas toujours parfaitement individualisables sur l'appendice normal. Les couches le mieux visible sont la muqueuse et la sous muqueuse. La lumière si elle n'est pas virtuelle apparait comme une ligne hyperéchogène.

Les signes échographiques de l'appendicite :

- *Le "signe de la cible"*. En coupe transversale un centre hypo-échogène qui correspond à une petite quantité de liquide ou de pus et à la muqueuse épaissie est entouré par une ligne hyperéchogène qui correspond à la sous-muqueuse, elle même entourée par une zone hypoéchogène qui correspond à la paroi musculaire. En coupe longitudinale, l'appendice a un aspect digitiforme avec les mêmes zones de variations d'échogénicité
- *Une "hypo-échogénicité diffuse"* de l'appendice semble correspondre à un stade d'inflammation plus avancé que la forme précédente.. La zone d'hyperéchogénicité correspondant à la sous-muqueuse qui a disparu. Parfois on peut voir la transition entre ce stade et le stade précédent sur le même appendice.
- *Une "hypo-échogénicité diffuse avec renforcement postérieur"* correspond à un stade plus évolué. L'appendice est rempli de pus sous tension avec une paroi fine.

Les points suivants sont également importants :

- Le diamètre transverse maximal de l'appendice excéde toujours 6 millimètres lorsqu'il existe une appendicite.
- L' image qui correspond à l'appendicite ne doit pas changer de taille sous la pression exercée par l'opérateur, elle n'est animée d'aucun mouvement péristaltique.
- Avant de commencer l'examen on demande à l'enfant de montrer avec un doigt l'endroit le plus douloureux. Cela peut faciliter la recherche de l'appendice, car ce point douloureux correspond parfois à la localisation de l'appendice. La compression pratiquée par l'opérateur aussi douce et progressive qu'elle soit va provoquer une sensation douloureuse qui peut être interprétée comme une sorte de signe de Mac Burney échographique.
- L'existence d'un fécalithe est considérée comme un signe important pour poser l'indication opératoire en urgence, compte tenu de la probabilité plus élevée de perforation. Le fécalithe est plus souvent visible en échographie que sur l'abdomen sans préparation .
- La présence de liquide dans la fosse iliaque droite. La quantité peut varier d'un petit épanchement péri-appendiculaire à un épanchement franc au niveau du cul de sac de Douglas ou de la poche de Morison, mais ne correspond pas forcément à une perforation de l'appendice

En fait, l'intérêt de ces explorations radiologiques simples est avant tout d'éliminer d'autres diagnostics qui peuvent simuler une appendicite, et en particulier : la lithiase urinaire ou la pathologie ovarienne chez la petite fille. Ce réflexe systématique permet d'éviter des appendicectomies inutiles.

2.2.1.2. L'appendicite compliquée

La péritonite aigue généralisée peut exister d'emblée ou apparaitre secondairement après un intervalle libre. Le diagnostic est purement clinique.

La péritonite localisée ou abc s appendiculaire peut être primitive ou succéder au plastron. L'examen clinique et la numération orientent habituellement vers le diagnostic de suppuration profonde.

L'abdomen sans préparation objective parfois une zone de matité associée ou non à la présence d'un stercolithe calcifié ou de bulles aériques rendant alors le diagnostic évident.

Surtout, l'échographie permet de confirmer la présence d'un abcès, collection liquidienne plus ou moins échogène, d'un épanchement liquidien et doit rechercher systématiquement d'autres foyers péritonéaux.

Classiquement l'abcès appendiculaire siège au niveau de la fosse iliaque droite, mais on peut le rencontrer dans des situations plus particulières :

- région rétro-caecale ou sous-hépatique posant le problème différentiel d'une pathologie urinaire ou bilio pancréatique.
- région pelvienne posant le problème d'une pathologie urinaire ou génitale chez la petite fille.
- région sous diaphragmatique.

Deux formes particulières d'appendicite méritent d'ètre signalées :

- la forme du nourrisson et du petit enfant de moins de 3 ans dont le diagnostic est souvent porté au stade de péritonite car l'expression clinique est trompeuse simulant une gastro-entérite, voire une invagination intestinale.
- l'appendicite pseudo-tumorale en rapport avec l'évolution d'une appendicite aigue vers un magma chronique organisé. Ce tableau survient chez des enfants souvent traités par antibiothérapie pour un épisode infectieux en général attribué è une autre cause (rhino-pharyngite, otite).

2.2.2. Les gastro-entérites et autres tableaux simulant l'appendicite

Elles sont fréquentes chez l'enfant. Compte tenu de l'absence de spécificité du tableau clinique (vomissements, diarrhée) le vrai problème en pratique courante est de ne pas accepter le diagnostic de gastro-entérite avant d'avoir éliminé d'autres hypothèses.

L'abdomen sans préparation montre en général une hyperaération associée à des niveaux hydro-aériques modérés et diffus.

L'échographie ne fait que confirmer la présence de liquide au sein des anses intestinales.

Signalons aussi :

- l'inflammation du diverticule de Meckel ;
- l' adénolymphite mésentérique (mais l'appendicite peut être associée è des adénopathies et dans ce cas le diagnostic est très difficile) ;
- la maladie de Crohn, lors d'une poussée aiguë ;
- le lymphome de Burkitt qui peut être confondu avec un abcès appendiculaire ;
- l' entérocolite de la dernière anse due le plus souvent à Campylobacter ou à Yersinia Enterocolitica.

2.2.3. "Les colites"

Ce terme est imprécis et recouvre des états digestifs variés. Le problème est de faire la part entre une simple colite fonctionnelle et une colite organique.

En général, l'absence de régression sous traitement classique et la répétitivité des crises douloureuses diarrhéiques voire mème l'apparition de selles glaireuses ou de rectorragies fait alors envisager le diagnostic de colite organique. L'échographie permet parfois de mettre en évidence des épaississements diffus ou localisés de la muqueuse intestinale.

En fait le diagnostic repose avant tout sur la confrontation entre les signes cliniques, le lavement diagnostic, l'endoscopie et parfois l'anatomo-pathologie. Il sera ainsi possible de faire la part entre :

- une rectocolite hémorragique ou colite ulcéreuse
- une malade de Crohn
- une colite infectieuse, parasitaire, allergique, médicamenteuse, etc...

2.2.4. Les douleurs inflammatoires rares chez l'enfant

La lithiase vésiculaire et cholédocienne n'est pas aussi rare que l'on veut bien le dire. Elle doit faire rechercher une anémie hémolytique ou une mucoviscidose. Le diagnostic repose principalement sur l'échographie.

La pancréatite aigue est rare et se rencontre le plus souvent dans le cadre d'une cholécystite, d'une infection virale, d'une mononucléose infectieuse ou dans un tableau de traumatisme abdominal, de mucoviscidose, de diabète juvénile et d'hyper-parathyroidisme. Le seul problème est de l'évoquer.

Les ulcères gastroduodénaux et les malpositions cardio-tubérositaires. Il faut y penser devant des vomissements sanglants, et le caractère périodique des douleurs (cf. vomissements).

2.3. Autres douleurs abdominales d'origine digestive

Elles ne seront pas détaillées mais méritent d'ètre signalées.

Les kystes du cholédoque sont une cause de douleur abdominale chronique. L'échographie en permet un diagnostic relativement facile.

Les corps étrangers intra-abdominaux peuvent ètre responsables de douleurs. Le diagnostic est évoqué sur l'abdomen sans préparation.

Les parasitoses intestinales peuvent s'accompagner de douleurs chroniques et en particulier l'ascaridose. La découverte d'une opacité rubanée ou d'un agglomérat parasitaire sous forme d'une "pelote" permet parfois des diagnostics "brillants" sur l'abdomen sans préparation.

Les kystes hydatiques hépatiques sont en général de diagnostic échographique aisé.

Les bézoards correspondent à des obstacles mécaniques par accumulation d'un corps étranger (végétal le plus souvent) à l'intérieur de l'estomac. L'utilisation d'un produit de contraste hypertonique est intéressant dans le traitement de cette affection.

2.4. Les douleurs abdominales d'origine génito-urinaire

2.4.1. Les douleurs d'origine urinaire

Il s'agit principalement des uropathies obstructives, des pyélonéphrites et de la lithiase. Deux tableaux méritent une mention particulière :

- l'hydronéphrose pure dans sa forme transitoire est trompeuse. L'association de douleurs abdominales à un petit syndrome de la jonction justifie la réalisation systématique d'un test d'hyper-hydradation permettant d'affirmer la caractère obstructif de l'obstacle.
- la lithiase urinaire est rare mais il est important de ne pas méconnaitre une calcification siégeant sur les voies urinaires ou de la confondre avec un coprolithe appendiculaire. L'échographie doit permettre, au moindre doute, de rectifier le diagnostic.

2.4.2. Les douleurs d'origine génitale

Il s'agit principalement du syndrome du 15° jour (douleurs ovulatoires), de douleurs d'origine ovarienne qu'il s'agisse d'un simple kyste, d'une infection, d'une torsion annexielle ou plus rarement d'une authentique tumeur.

Chez la fille plus grande en période pré-pubertaire le diagnostic de douleurs prémenstruelles ou de dysménorrhées ne doit ètre affirmé qu'après avoir éliminé une pathologie organique, voire même une grossesse.

Enfin, l'association d'une douleur à une masse pelvienne chez une grande fille non réglée évoque classiquement le diagnostic d'hŽmatocolpos.

2.5. Les douleurs révélatrices d'une affection à distance

La pneumopathie aigue est parfois révélée par un tableau douloureux abdominal fébrile.

Une affection ostéo-articulaire et en particulier une lésion vertébro-discale peut ètre responsable d'un tableau douloureux abdominal.

Un hématome de la paroi peut simuler un tableau d'appendicite.

Enfin, rien n'est plus difficile chez l'enfant que de distinguer migraine et épilepsie abdominale. Dans le même ordre d'idée, une tumeur cérébrale est un diagnostic exceptionnel de douleur abdominale isolée. Il faut y penser devant des vomissements persistants associés à des céphalées.

Une constipation parfois méconnue entraine une stase stercorale responsable de spasmes coliques et d'aérocolie.

Dans 80% des cas de douleurs abdominales de l'enfant, aucune étiologie n'e'st retrouvée.

Diarrhées aiguës et déshydratations

La diarrhée aiguë est une urgence médicale.
Elle se caractérise par une augmentation de la teneur des selles en eau et en électrolytes.
Toute diarrhée aiguë comporte donc un risque de perte hydro-électrolytique et de déshydratation d'autant plus chez l'enfant que son organisme comporte 65 à 75 % d'eau pour 50 à 60 % chez l'adulte.
La meilleure connaissance des phénomènes physiopathologiques a permis, au cours des dix dernières années, une amélioration incontestable dans la prise en charge thérapeutique par l'utilisation de solutions hydroélectrolytiques administrées par voie orale.

1 Rappel physiologique

1.1 Métabolisme de l'eau

- Que ce soit pour l'absorption ou pour l'excrétion, ***les mouvements de l'eau au niveau de la muqueuse intestinale sont toujours passifs et suivent les mouvements des ions et surtout du sodium.***
- **L'*absorption*** du sodium est soit passive suivant un gradient de concentration lumière-milieu intérieur, soit active. Cette absorption active est couplée à l'absorption du chlore mais surtout des nutriments dits simples : glucose, acides aminés. Elle nécessite une intégrité, du moins fonctionnelle, de l'entérocyte.
- **L'*excrétion*** du sodium, également couplée à l'excrétion du chlore, est un phénomène actif.
- Il existe en permanence un équilibre entre l'absorption et l'excrétion du sodium et donc de l'eau, qui réalise le ***cycle entérosystémique de l'eau***.

1.2 Les systèmes de défense du tube digestif

- **Eléménts 'luminaux"** :

- Mucus (¢ caliciformes)
- IgA secrétoires
- Flore saprophyte
- Flux alimentaire
- Secrétions gastrique et bilieuse

- **La barrière entérocytaire**

- Bordure en brosse et Glycocalix
- Renouvellement rapide et maturation constante des entérocytes.

- **L'immunité spécifique** :

- Cellules immuno-compétentes du tissu conjonctif riches en lymphocytes, macrophages, etc...

Particularités chez l'enfant :
Il existe une immaturité des défenses digestives en particulier sécrétions digestives, sécrétions d'IgA (d'où l'intérêt de l'allaitement maternel), flore microbienne, immunité spécifique.

2 Rappel physiopathologique et étiologies

2.1 Les infections bactériennes entérotoxiniques

Les bactéries entérotoxiniques, au premier rang desquelles vient l'Escherichia Coli dans nos climats, agissent en adhérant à la muqueuse intestinale et en secrétant une entérotoxine qui pénètre la muqueuse et va stimuler la secrétion de sodium et donc d'eau. Le choléra est le type le plus grave de diarrhée secrétoire. Les salmonelles, shigelles peuvent également agir par effet toxinique.

2.2 les infections bactériennes invasives

Les bactéries invasives, pénètrent et détruisent l'entérocyte. Elles diminuent les possibilités d'absorption intestinale et sont responsables d'une réaction exsudative donnant un aspect glairosanglant aux selles.
Les bactéries invasives sont essentiellement les salmonelles, shigelles, yersinia, campylobacter, etc...

2.3 les infections virales

Elles représentent la grande majorité des diarrhées aiguës dans les pays industrialisés et sont essentiellement dues au rotavirus.
Les virus provoquent des diarrhées aiguës par la conjonction de différents effets :

- colonisation et destruction des entérocytes,
- lésions ultrastructurales avec diminution des possibilités d'absorption du sodium couplé aux nutriments,
- déficit en disaccharidases.

Les lésions sont, en règle, réversibles en quelques jours.

2.4 Les infections parasitaires

- Lambliase (cosmopolite)
- Amibiase (en pays d'endémie)

2.5 enfin, les infections extradigestives

- O.R.L : otite, mastoïdite,
- broncho-pulmonaires,
- urinaires,
- méningites

peuvent s'accompagner de diarrhée.
La diarrhée, étant chez le nouveau-né un signe non spécifique d'infection néonatale, doit faire rechercher un infection systémique.

3 Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë du nourrisson

3.1 Clinique

3.1.1 l'interrogatoire précise :

Le mode de début :
- Apparition d'une selle liquide chez un enfant préalablement en bonne santé,
- Diarrhée précédée de signes digestifs :

  - refus alimentaire,
  - vomissements,
  - douleurs abdominales,
  - parfois véritable tableau subocclusif trompeur avec niveaux liquides sur l'ASP (le TR entraîne alors la débacle diarrhéique).

- Diarrhée précédée de troubles extradigestifs : infection ORL ou autre...
- Déshydratation grave ou collapsus parfois d'emblée révélateur.

Le caractère des selles :
- nombre,
- volume,
- aspect

On peut parfois individualiser :

- un syndrome cholériforme (diarrhée toxinique) avec diarrhée profuse, aqueuse, afécale,
- un syndrome dysentériforme (diarrhée invasive) avec diarrhée glaireuse, sanglante accompagnée de douleurs abdominales.

NB : la couleur des selles n'a aucune signification pathologique particulière.

Les signes d'accompagnement pouvant potentialiser la déshydratation :
- fièvre,
- refus alimentaire ou vomissement.

Le poids : dernier poids connu avant la diarrhée aiguë,

Le régime antérieur

Les antécédents personnels et familiaux

Un éventuel contage :
- ingestion d'eau de puits,
- épidémie en collectivité (crêche).

Le traitement déjà entrepris :
- solution de réhydratation
- antibiotique

3.1.2 L'examen clinique

Le poids, élément essentiel :
- Comparé au dernier poids connu (ou calculé par "extrapolation" de la courbe) il permet de différencier :

- la déshydratation mineure < 5 %
- la déshydratation modérée 5 à 10 %
- la déshydratation grave > 10 %

Les signes de déshydratation :
- *Extracellulaire* :

- Le pli cutané "paresseux" ou persistant.
- Signes oculaires :

    - cerne,
    - enfoncement des globes,
    - hypotonie des globes.

- Dépression de la fontanelle.
- Signes hémodynamiques :

    - hypotension,
    - pouls filant,
    - marbrures,
    - allongement du temps de recoloration,
    - oligoanurie.

- *Intracellulaire* :

- Soif.
- Sécheresse des muqueuses.
- Fièvre.
- Troubles de la conscience (de la torpeur au coma).

Les signes d'acidose métabolique :
- Polypnée "sine materia" (sans anomalie pulmonaire).

3.2 Les examens complémentaires

le plus souvent non nécessaires.

Pour juger du retentissement de la diarrhée aiguë :
- Ionogramme sanguin et urinaire (--> hydratation intracellulaire)
- Hématocrite et Protidémie (--> hydratation extracellulaire)
- Gaz du sang ou ph et RA veineuse (--> acidose métabolique).

Pour rechercher l'étiologie de la diarrhée :
- Examen virologique des selles :

- recherche de rotavirus par méthode Elisa ou Agglutination,
- a plus un intérêt épidémiologique que thérapeutique

- Coproculture avec éventuellement recherche spécifique de Yersinia et Campylobacter.
- Intérêt épidémiologique mais parfois thérapeutique lorsque la diarrhée aiguë se prolonge ou s'accompagne de signes systémiques (fièvre, frissons, signes extradigestifs).
- Parasitologie des selles essentiellement pour rechercher une Lambliase ou Giardiase (voire amibiase au retour d'un pays d'endémie).

3.3 Le traitement diététique des diarrhées aiguës du nourrisson

Quand il est bien conduit, le traitement purement diététique permet d'obtenir une évolution favorable dans la très grande majorité des cas. Le recours à la réhydratation parentérale n'est réservé qu'aux seuls cas avec déshydratation grave (supérieure à 10 %).

Le traitement diététique comporte deux étapes :

- prévention ou correction des troubles hydroélectrolytiques,
- apport calorique précoce.

3.3.1 La prévention ou correction des troubles hydroélectrolytiques

= les solutions "minérales" ou hydroélectrolytiques.

3.3.1.1 Principes :

Quelque soit l'étiologie de la diarrhée, les possibilités d'absorption intestinale des électrolytes persistent, au moins partiellement, et doivent être utilisées.
La meilleure connaissance des mécanismes du transport de l'eau et des électrolytes a permis l'élaboration de solutions de réhydratation orale dites hydrominérales ou hydroélectrolytiques.
D'abord mises au point par l'OMS dans les pays du tiers monde, elles ont permis de diminuer nettement la mortalité et la morbidité dues aux diarrhées aiguës, avec un coût très faible et une grande facilité d'utilisation.
Ces solutions sont maintenant utilisées (et adaptées) dans les pays occidentaux.

Les principes de composition sont simples :
- Apport d'électrolytes (Na, K, Cl) adpaté aux pertes fécales. Celles-ci sont en général moins importantes en Europe que dans le tiers monde et une concentration en sodium de 40 à 50 meq/l semble adéquate. L'utilisation de la solution OMS à 90 meq de Na/l risque d'entraîner une hypernatrémie dans nos régions.
- Prévention de l'acidose par addition éventuelle de bicarbonates ou citrates.
- Stimulation de l'absorption intestinale du sodium par du glucose apporté à la concentration de 20 g/l ; éventuellement sous forme de saccharose (glucose + fructose) ou de polymères de glucose (Malto-Dextrine) nécessitant cependant l'action des disaccharidases intestinales.
- Respect de l'osmolalité de la lumière intestinale en gardant comme limite 200 à 300 mosmol/litre de solution. Une osmolalité supérieure peut à elle seule entraîner un "appel d'eau"intraluminale avec diarrhée osmotique.
- Enfin, sans que cela soit le but initial de la solution hydorélectrolytique, elle représente un **apport calorique** non négligeable.

3.3.1.2 Les présentations de la solution minérale :

En règle générale, elles se présentent sous forme de sachet à diluer dans 200 ml d'eau.

3.3.1.3 Les modalités d'apport de la solution :

Elles sont essentielles et reposent sur des principes simples :
- Donner la solution à volonté (Ad libitum). L'enfant adapte lui-même la quantité absorbée par le simple mécanisme de la soif, meilleur marqueur de l'hydratation.
- Ne pas craindre de **dépasser les besoins habituels de l'enfant**. Du fait de la déshydratation, de la poursuite éventuelle de la diarrhée, les besoins sont souvent très élevés et l'enfant peut boire jusqu'à 200 ml/kg/jour et même plus.
- Donner, surtout au début, **des prises très fractionnées** (quelques dizaines de ml) à de très courts intervalles. Ceci permet d'éviter les vomissements, eux-mêmes souvent dus au déficit énergétique lié à la diarrhée et disparaissant avec l'apport d'une solution sucrée.

3.3.1.4 Les autres modalités de réhydratation

La traditionnelle "soupe de carottes" a constitué longtemps l'essentiel des moyens de lutte contre la diarrhée aiguë et déshydratation du nourrisson.
Elle semble devoir être abandonnée car on peut schématiquement lui reprocher deux faux

avantages (elle améliore l'aspect des selles sans correction des troubles électrolytiques, elle rassure la famille de façon abusive) et deux vrais inconvénients (apport sodé très variable et souvent insuffisant, apport calorique quasi nul).

3.3.2 l'apport calorique précoce

Après un à deux jours maximum de réhydratation par solution hydroélectrolytique, il est impératif de réalimenter l'enfant.
Le maintien d'une diète calorique peut aboutir rapidement chez l'enfant, et surtout le nourrisson aux réserves caloriques faibles, à un état de dénutrition pouvant lui-même contribuer à la poursuite de la diarrhée.

Le nourrisson de moins de 3 mois représente un terrain particulièrement à risque.
La réalimentation doit être particulièrement prudente d'autant plus si l'enfant a des facteurs de risque supplémentaires (hypotrophie, diarrhée trainante ou récidivante, âge < 1 mois, sevrage récent du lait maternel). Dans ces cas, il parait prudent de proposer d'emblée une réalimentation à base d'hydrolysats de protéines (cf). En l'absence de ces facteurs de risque, le schéma de réintroduction à concentration progressive reste valide avec une surveillance attentive du fait du risque élevé d'intolérance aux PLV.

Chez le nourrisson de 3 à 9-12 mois, la réalimentation la plus simple consiste à réintroduire le lait habituel de l'enfant à concentrations croissantes sur deux à trois jours (par exemple 5, 10, 13 % soit une mesure de lait pour 80, 40, 30 ml d'eau). Ce type de réalimentation est le plus souvent bien toléré et a l'avantage d'être pratique et d'utiliser le lait habituel de l'enfant.
Certains produits diététiques (HN RL, HN 25, Diargal, AL110, OLAC), enrichis en caséïne et en triglycérides à chaîne moyenne, et dans lesquels le lactose est remplacé par de la dextrine, sont parfois utilisés pour quelques jours à la réalimentation. Il ne s'agit cependant pas de laits adaptés aux intolérances aux protéines du lait de vache et ils ne peuvent être prescrits pour des régimes prolongés.
Quand la reprise du lait habituel se solde par un échec, on évoque la possibilité d'un syndrome post-entéritique avec sensibilisaiton aux protéines alimentaires, acquise au moment de la diarrhée aiguë, éventuellement associée à un déficit en disaccharidases (lactose).
Il est alors justifié de mettre en route un régime d'exclusion des protéines allergisantes (sans protéines de lait de vache surtout) en utilisant des hydrolysats de protéines (Nutramigen, Pregestimil, Galliagene, Alafre, Peptijunior, Pregomine) également sans lactose.

Chez le nourrisson "grand" à l'alimentation diversifiée, il est aisé de réintroduire des repas diversifiés antidiarrhéiques (riz, carottes, pomme de terre, banane, pomme, etc...) permettant un aport calorique suffisant et la suppression provisoire de l'alimentation lactée.
Après l'âge de 9 à 12 mois, il est le plus souvent possible de réintroduire d'emblée un lait entièrement reconstitué.

3.4 La réhydratation par voie veineuse

Elle se justifie lorsque la déshydratation est supérieure à 10 % ou lorsqu'il existe une hémodynamique précaire (l'état hémodynamique n'est pas obligatoirement correlé au degré de déshydratation).

Schématiquement

1. Pendant la **phase initiale** des 4 - 6 premières heures :

- perfusion de la moitié de la **perte de poids**
- correction de l'acidose sur 1 à 2 heures :

  - bicarbonate à 14 %0
  - formules Bicar en mmol = BE x poids / 3

  le plus souvent 10 à 20 ml Bicarbonate 14 %0/kg

- lutte contre le **collapsus**

  - macromolécules
  - % de la perte de pois en ml/kg - 10 à 20 ml/kg

2. **Poursuite de la réhydratation**

- 2ème moitié de la perte de poids
- + besoins de base : P + 200 ml / 10
  = 100 ml/kg chez le nourrisson < 12 mois
  Ne pas dépasser 200 ml/kg : risque d'intoxication à l'eau

3. **Nature des solutés**

- **Au départ** :

  - G 5 % ou G 10 %
  - + Nacl 3 g/l
  - Kcl 1,5 g/l
  - Gluco Ca 1,5 g/l

- **Adapter les solutions** sur le ionogramme (sang et urine)
- **Le problème du Potassium** :

  - surveillance de la diurèse
  - si la diurèse reprend : pas de problème
  - si oligoanurie et kaliémie supérieure à 5 : pas de K dans la perfusion et évoquer une atteinte rénale organique (thrombose des veines rénales).

  En fait, dans la majeure partie des cas, l'insuffisance rénale de la déshydratation est fonctionnelle (due au déficit de perfusion glomérulaire) et la kaliémie est plutôt basse par pertes fécales de potassium.

La réalimentation se fait sur le même mode qu'après utilisation de solution minérale.

3.5 Le traitement médicamenteux

3.5.1 Les antibiotiques

Leur usage systématique est inutile voire dangereux puisque :

- d'une part la majorité des diarrhées sont d'origine virale (70 % au moins),
- d'autre part l'antibiothérapie risque de déséquilibrer encore plus la flore intestinale normale,
- enfin, l'efficacité "in vitro" des antibiotiques sur un germe isolé en coproculture est loin d'être accompagnée d'une efficacité "in vivo" (ils peuvent être source de sélection ou de portage chronique).

On limite donc l'antibiothérapie aux diarrhées :

- évoluant de façon anormalement prolongée ou
- manifestement invasives (glairo-sanglantes) ou
- accompagnées de signes généraux
- ou enfin chez les très jeunes enfants.

Les antibiotiques **habituellement utilisés** sont les suivants :

- Salmonelle : Clamoxyl ou Bactrim ou Rocephine IV
- Shigelle : Clamoxyl ou Bactrim
- Campylobacter : Clamoxyl ou Bactrim ou Erythromycine
- Choléra : Tétracyclines
- Giardia : Flagyl

NB : l'antibiothérapie pour une infection extradigestive (ORL, urinaire, etc...) reste justifiée.

3.5.2 Les agents anti-diarrhéiques :

- Les produits absorbants : modifient l'aspect des selles sans diminuer la perte hydro-électrolytique.
- Les ferments lactiques et levures : n'ont pas d'efficacité démontrée.
- Le loperamide (ou autres opiacés) : a un effet anti secrétoire in vitro mais son intérêt en pratique clinique reste à démontrer.

3.6 Le traitement préventif

Repose essentiellement sur :

- l'allaitement maternel par le rôle immunologique du lait de femme.
- l'hygiène alimentaire de l'enfant.
- l'hygiène des collectivités d'enfants.

Conclusion

Les diarrhées aiguës représentent encore une des premières causes d'hospitalisation des nourrissons.

L'utilisation de solutions de réhydratation et la réalimentation précoce permettent cependant d'éviter d'une part la déshydratation et d'autre part la dénutrition.

Grâce au traitement seulement diététique et sans l'aide de médicaments, à l'efficacité très discutable, l'évolution d'une diarrhée aiguë peut être simple et rapidement favorable.

L'allaitement maternel représente quant à lui le meilleur traitement préventif de la diarrhée aiguë chez le jeune nourrisson.

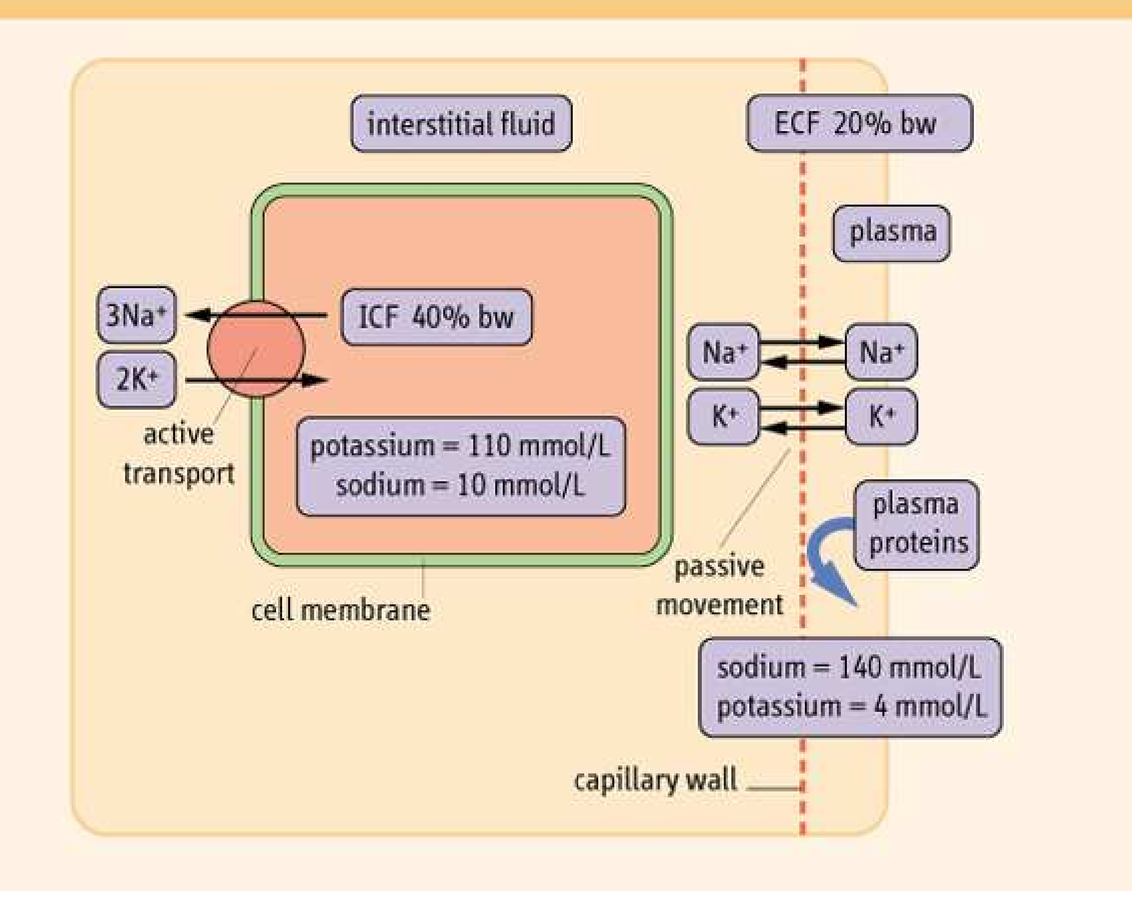
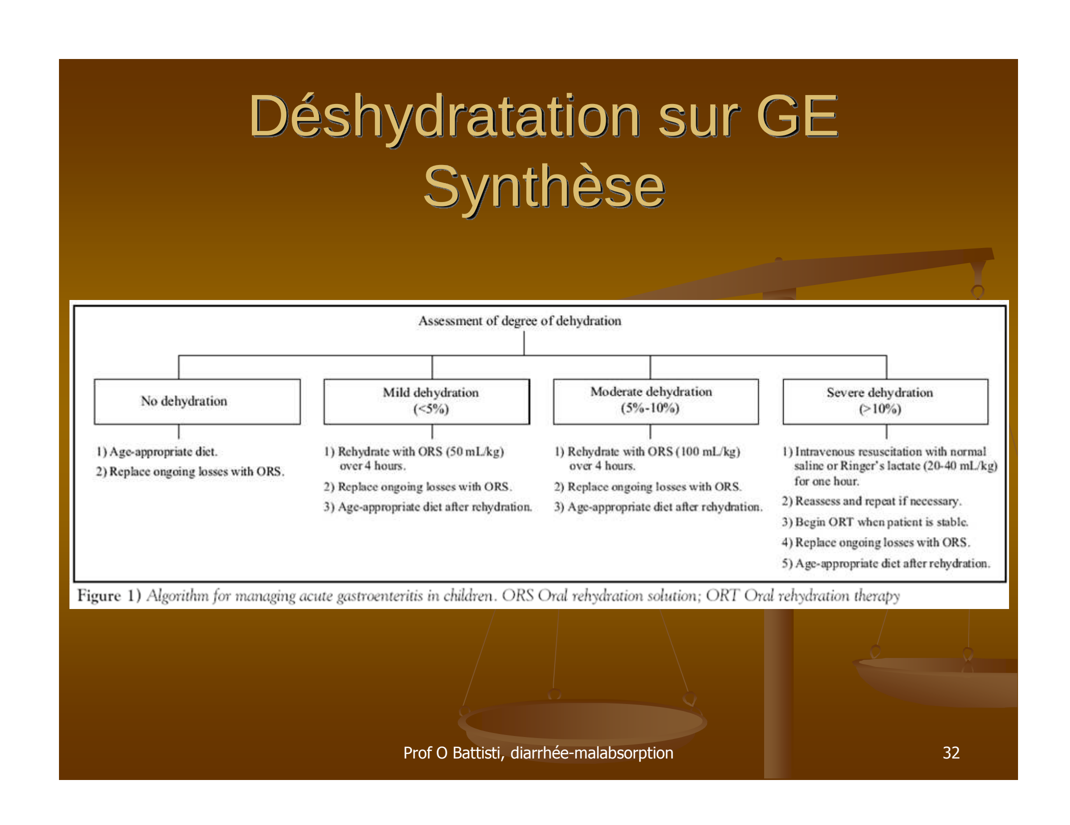

Water, sodium and potassium distribution in the body
interstitial fluid
ECF 20% bw
plasma
3Na+
2K+
ICF 40% bw
active transport
potassium = 110 mmol/L
sodium = 10 mmol/L
Na+
Na+
K+
K+
passive movement
plasma proteins
cell membrane
sodium = 140 mmol/L
potassium = 4 mmol/L
capillary wall



Tableau I
PREPARATIONS POUR REHYDRATATION ORALE (par 100 ml)

Solution	Unités	ORS	GES 45	ALHYDRATE	SEROLYTE	SOPARYX	GASTROLYTE	"OMS I	- II"
Dilution	%	26.4	46.2	90	42	30			
Val. énergétique	kcal	85	158	320	142	126	288	80	80
	kJ	360	660	1340	594	527	1200	334	334
Protéines	g/l	-	-	-	-	2.25 - 2.85	4	-	-
Lipides	g/l	-	-	-	-	0.15 - -0.45	0.4	-	-
Minéraux	mmol/l								
Na		60	49	60	49	60	72	60	30
K		25	25	20	25	20	16	10	10
Cl		55	25	60	40	50	64	40	40
Mg		-	-	-	2	-	-	-	-
Citrate		10	9	18	-	10	8	-	-
Bicarbonate		-	23	-	7	-	-	30	-
Acétate		-	-	-	27	-	-	-	-
Glucides	g/l						60		
Glucose		20	20	-	15	-	21.2	20	20
Dextr-malt		-	-	60	-	-		-	-
Saccharose		-	20	20	21	-		-	-
Gluconate		-	-	-	-	0.8		-	-
Amidon		-	-	-	-	27 - 27.9		-	-
Osmolarité	mOsm/l	261	298	300	297	140	280	275 -	250

Prof O Battisti, diarrhée-malabsorption 22


Déshydratation sur GE
Synthèse
Assessment of degree of dehydration
No dehydration
Mild dehydration
(<5%)
Moderate dehydration
(5%-10%)
Severe dehydration
(>10%)
1) Age-appropriate diet.
2) Replace ongoing losses with ORS.
1) Rehydrate with ORS (50 mL/kg) over 4 hours.
2) Replace ongoing losses with ORS.
3) Age-appropriate diet after rehydration.
1) Rehydrate with ORS (100 mL/kg) over 4 hours.
2) Replace ongoing losses with ORS.
3) Age-appropriate diet after rehydration.
1) Intravenous resuscitation with normal saline or Ringer's lactate (20-40 mL/kg) for one hour.
2) Reassess and repeat if necessary.
3) Begin ORT when patient is stable.
4) Replace ongoing losses with ORS.
5) Age-appropriate diet after rehydration.
Figure 1) Algorithm for managing acute gastroenteritis in children. ORS Oral rehydration solution; ORT Oral rehydration therapy
Prof O Battisti, diarrhée-malabsorption
32

La déshydratation : fiche synthétique

= déficits

→ en Eau

→ en ions : NaCl et KCl

→en Énergie

Le raisonnement dépendra de :

-de l'importance de ces déficits, corrélés à l'examen clinique, au pH et à l'ionogramme,

- de la vitesse d'installation,

- de la fragilité préalable (métabolique, endocrinienne, rénale, intestinale, hépatique, cardiaque),

- de la corpulence (anorexique ou obésité) du sujet.

Perfuser si :

- perte de > 5 % en 1 jour ;

- échec du traitement entéral ;

- si fragilité antérieure (maladie métabolique ou endocrinienne, intestin court, iléostomie, infirmité motrice, insuffisance rénale ou cardiaque ou hépatique, si réserves faibles : mucoviscidose,..) et perte > 5 % ;

- si perte de > 10 % ;

- si Natrémie > 155 ou < 125 mEq / L ;

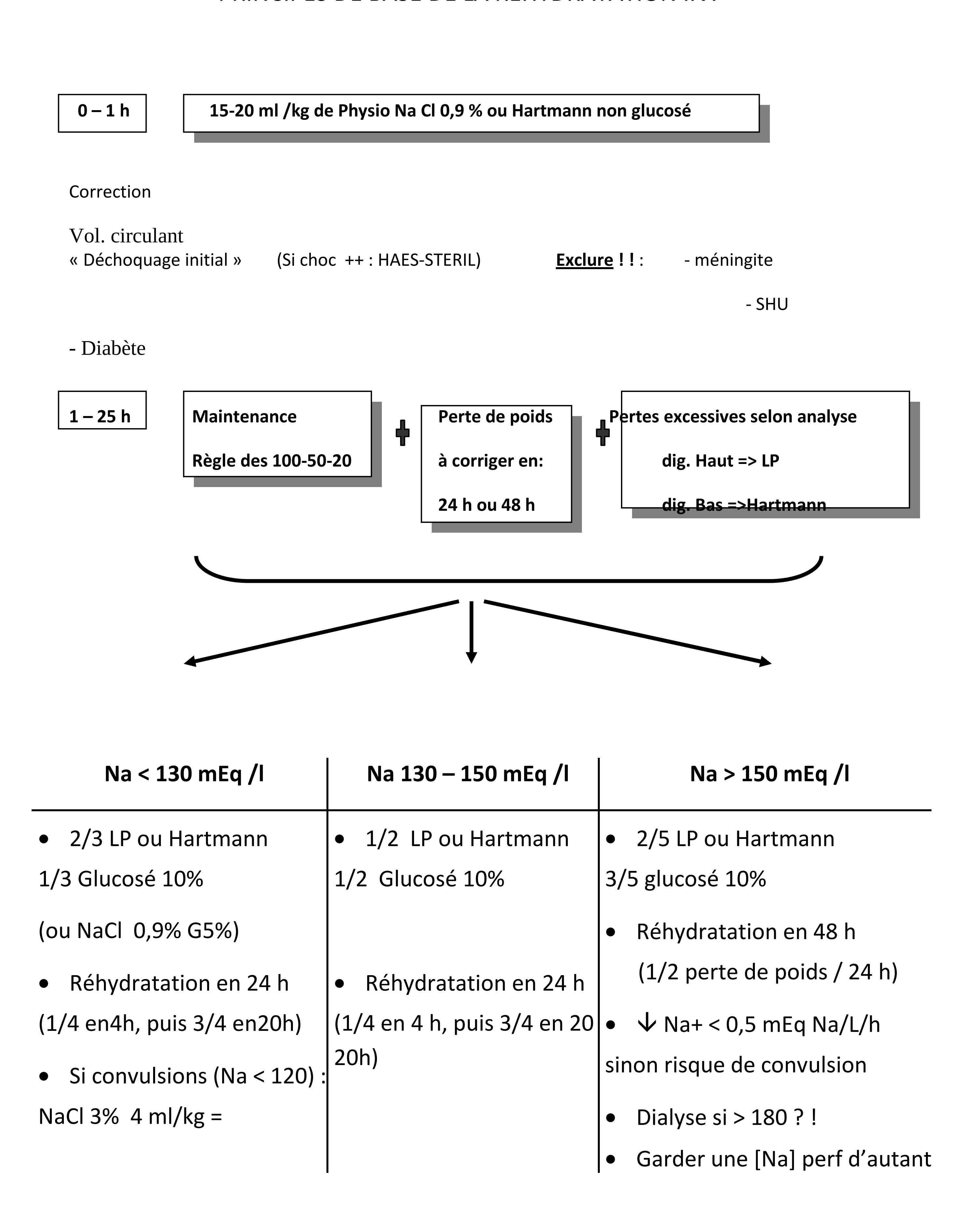
- CALCUL DU TROU ANIONIQUE DANS LES DIARRHEES :

  Trou anionique=290-(Na+K)

  <50 mOsm /l et Na>90 mEq /l =diarrhée sécrétoire.

  >100 mOsm /l et Na <60 mEq /l =diarrhée osmotique (Na et K fecaux en mEq/l).

PRINCIPES DE BASE DE LA REHYDRATATION I.V.



Na < 130 mEq /l	Na 130 – 150 mEq /l	Na > 150 mEq /l
• 2/3 LP ou Hartmann 1/3 Glucosé 10% (ou NaCl 0,9% G5%) • Réhydratation en 24 h (1/4 en4h, puis 3/4 en20h) • Si convulsions (Na < 120) : NaCl 3% 4 ml/kg =	• 1/2 LP ou Hartmann 1/2 Glucosé 10% • Réhydratation en 24 h (1/4 en 4 h, puis 3/4 en 20 20h)	• 2/5 LP ou Hartmann 3/5 glucosé 10% • Réhydratation en 48 h (1/2 perte de poids / 24 h) • ↓ Na+ < 0,5 mEq Na/L/h sinon risque de convulsion • Dialyse si > 180 ? ! • Garder une [Na] perf d'autant

2 mEq/kg en 15-20 min		+ grde que le [Na] sang est élevé Na 35 à 75 mEq /L

Suivi de l'évolution

Iono, urée, PS, pH / 4 h **Si urée reste ↑ => ↑ apports liquidiens**

Si Na^+ reste ↑ => ↓ apports en Na^+

Si Na^+ ↓↓↓ => restriction hydrique et ↑ apports Na^+

+ K : ssi diurèse

NOTES

1. REGLES DES 100 – 50 – 20 kg/j ou des 4 – 2 – 2 (cc /kg /h)

< 10 kg : 100 ml /kg /jour (4)

10-20 kg : 1000 ml + 50 ml /kg /jour (2) pour les 10 – 20 kg

> 20 kg : 1500 ml + 20 ml /kg /jour (1) pour les > 20 kg

2. HYPER Na et convulsions pendant la correction

3. K^+ si nl : + 10 – 20 mEq /L de soluté ssi diurèse +

si ↑ : attendre normalité et reprise diurèse

si ↓ : + 30-40 mEq /L de soluté

Ca^{++} si hypoCa (+ fréquent si hyperNa^+) => gluconate Ca 10 %

20 ml /L de soluté

! ! Incompatible avec bicarbonate

Compatible avec lactate

Lecture pour les curieux:

Maintenance fluid therapy in children

INTRODUCTION — Fluid therapy maintains the normal volume and composition of body fluids and, if needed, corrects any existing abnormalities. In children, the most common clinical abnormality requiring fluid therapy is hypovolemia, primarily due to vomiting and diarrhea from gastroenteritis. Thus, it is useful clinically to divide fluid therapy into two potential components: provision of volume for homeostatic needs (maintenance therapy) and provision of fluid for deficit requirements (repletion therapy).

- Maintenance therapy replaces the ongoing losses of water and electrolytes occurring via normal physiologic processes.

- Repletion therapy replaces the water and electrolyte deficits that have accrued via some perturbation in normal processes. Repletion returns the patient to a normal volume and electrolyte status. Thus, in a patient who is hypovolemic, fluid therapy will include both repletion and maintenance therapy.

Maintenance fluid therapy, including alterations in maintenance requirements, will be reviewed here. Assessment of hypovolemia and treatment of dehydration are discussed elsewhere. (See "Clinical assessment and diagnosis of hypovolemia (dehydration) in children" and see "Treatment of hypovolemia (dehydration) in children").

MAINTENANCE WATER NEEDS — Daily water needs are based upon insensible losses from the respiratory tract and skin, and sensible losses from urine and stool [1]. Water requirements are estimated in direct relation to caloric energy expenditures, with approximately 100 mL of exogenous water needed for every 100 kcal/kg of energy expended.

The most widely utilized method for calculation of water needs is based upon the estimated caloric expenditures of hospitalized children at bed rest [2]. Caloric expenditure varies directly with body weight, with the rate changing over three broad weight ranges(show figure 1).

- Weight less than 10 kg — 100 kcal/kg

- Weight from 10 to 20 kg — 1000 kcal for first 10 kg of body weight plus 50 kcal/kg for any increment of weight above 10 kg

- Weight from 20 to 80 kg — 1500 kcal for first 20 kg of body weight plus 20 kcal/kg for any increment of weight above 20 kg.

Calculation — The above caloric groupings are also directly applied to determine water maintenance requirements. Two methods of calculation are currently popular, one based upon a volume calculated for needs over 24 hours, and the other upon a volume that would be delivered on an hourly basis.

Both methods assume that urinary losses are isosmotic to plasma. Since the kidney can both concentrate and dilute the urine, normal children generally tolerate fluid intakes below or above these calculated values, but these calculations serve as a starting point for a presumptive maintenance fluid volume.

Method 1 — Maintenance fluid volume for a 24-hour period (show calculator 1):

- Weight less than 10 kg — 100 mL/kg
- Weight >10 kg to 20 kg — 1000 mL for first 10 kg of body weight plus 50 mL/kg for any increment of weight over 10 kg
- Weight >20 kg to 80 kg — 1500 mL for first 20 kg of body weight plus 20 mL/kg for any increment of weight over 20 kg, up to a maximum of 2400 mL daily

Method 2 — Maintenance fluid needed on an hourly basis:

- Weight less than 10 kg — 4 mL/kg per hour
- Weight >10 kg to 20 kg — 40 mL/hour for first 10 kg of body weight plus 2 mL/kg per hour for any increment of weight over 10 kg
- Weight >20 kg to 80 kg — 60 mL/hour for first 20 kg of body weight plus 1 mL/kg per hour for any increment of weight over 20 kg, to a maximum of 100 mL/hour, up to a maximum of 2400 mL daily

At body weights above 80 kg, the contribution of water to total body weight falls, so that these methods would significantly overestimate the fluid requirements, and total maintenance needs are generally capped near 2.5 liters daily.

The total daily volume of fluid prescribed by the hourly format is a bit lower than the daily format, but the difference is almost always of no clinical significance. For example, the maintenance needs for a 12-kg child are calculated using both methods:

- Utilizing the 24-hour method, the maintenance needs would be 1100 mL for 24 hours (1000 mL for the first 10 kg, plus 100 mL for the next 2 kg [50 mL/kg per day for each kg of body weight between 10 and 20 kg]).
- Utilizing the hourly method, the maintenance needs would be slightly lower at 44 mL per hour or 1056 mL for 24 hours (40 mL/hour for the first 10 kg of

body weight, plus 4 mL/hour for the next 2 kg [2 mL/kg per hour for each kg of body weight between 10 and 20 kg]).

Sensible and insensible water loss — As mentioned above, daily water needs are based upon insensible losses from the respiratory tract and from the skin, and sensible losses from water losses in urine and stool output [1].

Under normal physiological conditions, insensible losses account for approximately 45 mL per 100 kcal of energy expended. • Skin losses, due to evaporation from convection and conduction, account for two-thirds of the insensible losses (30 mL per 100 kcal), and increase with higher core body temperature.

- Respiratory losses account for one-third of insensible losses (15 mL per 100 kcal), and result from the warming and humidification of inspired air.

Since water loss from stool is negligible in healthy children, sensible water losses are primarily due to the daily urine output (55 mL per 100 kcal). An obligate urine water loss is required to excrete the daily solute load that ensues from dietary intake and cellular metabolism. The daily water maintenance requirements, as calculated above, assume a normal dietary solute load and a urine that is isosmotic to plasma (approximately 290 mosmol/L). The minimal obligate urine volume is 25 mL for every 100 kcal of energy expended and requires maximal stimulation of antidiuretic hormone (ADH) release, with a urine osmolality (Uosm) that can reach 1200 to 1400 mosmol/L.

Thus, individuals who do not receive their calculated maintenance water therapy, or who have increased losses, can still maintain water balance by limiting urinary water loss via increased release of ADH. In that condition, the stimulus to ADH release is initial negative water balance, which raises the plasma osmolality and trigger osmoreceptors. If ongoing, water deprivation may also trigger baroreceptors that sense intravascular or atrial stretch as effective intravascular volume falls (show figure 1). (See "Physiologic regulation of effective circulating volume and plasma osmolality").

Variability in maintenance water needs — Insensible or sensible water losses can vary with a number of clinical scenarios, often as a function of fluid intake, physical exertion, and complicating disease states (show table 2). As examples:

- Premature infants have increased insensible skin fluid losses due to an increased surface area for mass and a thinner dermis. The losses are accentuated if the infant is cared for in an open radiant heater or has received phototherapy. (See "Fluid and electrolyte therapy in newborns").

- Patients with a colostomy or ileostomy will have increased stool losses due to their inability to reabsorb intestinal fluid that is usually presented to more distal regions of the digestive tract.

- Patients with oliguric renal failure will have decreased water losses and are

at risk of actual volume overload.

- Patients on ventilators with pre-humidified air will have decreased water losses from respiration.

In such patients, the daily fluid intake must be appropriately adjusted to maintain balance. Unreplaced water losses will lead to both hypernatremia and volume depletion, while water intake in excess of excretory capacity will lead to both hyponatremia and volume expansion. (See "Physiologic regulation of effective circulating volume and plasma osmolality").

When prescribing fluid therapy, it is always important for the clinician to look at net volume balance as a dynamic interplay between input and output (ie, an accounting ledger of gains and losses). Often clinicians may focus on specific parameters such as urine flow, with a common misperception that urine output exceeding 0.5 to 1 ml/kg/hour corresponds to good renal output. However, the appropriateness of any urine volume over any unit of time directly corresponds to the patient's volume and solute balance in real time and the concomitant exogenous provision or loss of fluid or solute. Thus, in the normovolemic patient given a large volume of fluid there should follow a large volume diuresis. In contrast, the hypovolemic patient given a similar large volume of fluid should have limited output until the volume depletion is corrected.

MAINTENANCE ELECTROLYTE NEEDS — Maintenance electrolyte requirements, like water requirements, are estimated based upon caloric energy expenditure.

- Sodium and chloride — 2 to 3 meq/100 mL of water per day

- Potassium — 1 to 2 meq/100 mL of water per day

The majority of the maintenance electrolyte losses is from the urine, with a lesser contribution from sweat and stool losses. As is the case with water balance, the maintenance electrolyte intake must be considered based on specific clinical context, especially when an abnormal physiologic condition is ongoing. For example, sodium and potassium intake may need to be reduced in patients with oliguric renal failure to prevent volume expansion and hyperkalemia; conversely, their intake may need to be increased in patients with diarrhea or burns to prevent volume depletion and hypokalemia.

MAINTENANCE PARENTERAL THERAPY — Based upon the above estimations, the standard commercially available parenteral solution of one-quarter isotonic or normal saline with 20 meq/L potassium will meet the usual electrolyte maintenance needs of a healthy, normovolemic child, assuming that a maintenance volume of fluid is administered. The above solution is often given along with 5 percent dextrose, which provides approximately 20 percent of daily caloric needs assuming a maintenance fluid rate.

In a 15-kg child, for example, maintenance water intake is approximately 1250 mL/day (100 mL/kg for the first 10 kg [1000 mL] plus 50 mL/kg for the remaining 5 kg [250 mL]). This volume of one-quarter isotonic saline with 20 meq/L of potassium will provide:

- Sodium intake of 47 meq/day (3.1 meq/kg)
- Potassium intake of 25 meq/day (1.67 meq/kg).

Hospitalized children and hypotonic fluids — In hospitalized patients, the ongoing administration of hypotonic maintenance fluids may result in hyponatremia [3-5]. In such cases, hyponatremia is often caused by the intake of electrolyte-free water that cannot be excreted due primarily to persistent ADH secretion that is "inappropriate," or not triggered by usual osmotic or volume parameters [6]. In children, inappropriate ADH secretion may occur post-operatively, with certain central nervous system or pulmonary infections, after the provision of certain medications, or in response to pain or anxiety. [5-7]. (See "Physiologic regulation of effective circulating volume and plasma osmolality" and see "Causes of hyponatremia").

The risk for hyponatremia in hospitalized children provided hypotonic maintenance fluids was illustrated in a systematic review of the literature that included three observational studies, two unmasked randomized trials, and one unrandomized trial [5]. In this analysis, four of the studies were conducted in surgical patients and one study in patients hospitalized with gastroenteritis. This review concluded that such children when given hypotonic parenteral fluids were at increased risk of dropping serum sodium levels below 136 mEq/L.

In another review of hyponatremia as a complication of hypotonic fluid therapy in hospitalized children, the authors concluded that, in the majority of cases, hyponatremia resulted from one of the following situations [7]:

- Elevated plasma ADH, due either to appropriate stimuli from hypovolemia or due to the syndrome of inappropriate ADH secretion, preventing excretion of free water even in the face of low serum sodium concentrations.

- Administration of 1.5 to 3 times the recommended "maintenance" fluid needs in the face of a clinical situation favoring persistent ADH secretion.

These findings suggest that the administration of hypotonic solutions at higher-than-recommended volumes does lead to hyponatremia in patients with elevated ADH levels. The authors noted that the use of an isotonic solution for maintenance therapy would prevent most of these cases of hyponatremia but has its own inherent risks in certain patient populations, for instance children with cardiopulmonary or renal disease who may not tolerate increased sodium loads. In addition, the use of isotonic saline as maintenance therapy leads to excess intravenous sodium chloride intake [8].

A retrospective review reviewed the serum sodium status of 145 patients admitted postoperatively to a pediatric intensive care unit [9]. Hypotonic fluid was given to 116 patients (80 percent) and 29 (20 percent) received isotonic fluids.

- Hyponatremia (defined as a serum sodium less than 130 mEq/L) was detected in 16 patients (11 percent). Thirteen patients had moderate hyponatremia (serum sodium between 125 and 129 mEq/L) and three had severe hyponatremia (serum sodium less than 125 mEq/L). Patients were

asymptomatic and there were no acute neurologic sequelae or deaths attributed to hyponatremia.

- There was no difference in the likelihood of developing hyponatremia between patients who received hypotonic fluids compared to those given isotonic fluids.

- In addition, there were 11 patients with hypernatremia (serum sodium equal to or greater than 145 mEq/L), all of whom received isotonic fluids.

These reports underscore why an assessment of the patient's clinical condition and volume state must be performed before parenteral fluid therapy is begun and why reassessment must occur as fluid therapy is ongoing [8]. For children who are thought to be volume-depleted, initial therapy should be directed at repletion of the estimated deficit with an isotonic solution [6]. Volume repletion will remove the hypovolemia-induced stimulus to ADH release, thereby improving the ability to excrete free water.

Once the patient is thought to be euvolemic, the fluid used with any further maintenance therapy must be chosen with careful consideration of the patient's ability to excrete free water. In hospitalized children, the likelihood of persistent inappropriate ADH secretion exists due to a variety of disease states, pain, or anxiety. As an example, in a retrospective review of 103 children admitted with acute illness, 80 patients had elevated serum ADH and renin levels during their hospitalization [10]. In children with ADH release, free water provision must be judicious and free water restriction may actually be needed to prevent or treat hyponatremia.

Parasitoses intestinales chez l'enfant

La pathologie parasitaire de l'enfant est classique, mais souvent méconnue.
Elle nécessite une étude soigneuse du contexte géographique, de l'environnement socio-économique, des migrations de population. Le problème étant très différent dans les régions tempérées et les pays tropicaux, nous étudierons successivement :
- les parasitoses intestinales autochtones de l'enfant,
- les parasitoses intestinales d'enfant ayant vécu ou voyagé dans les régions d'endémie connue.

1 Parasitoses intestinales autochtones

en fait cosmopolites les plus fréquentes sont l'Oxyurose, l'Ascaridiose, la Lambliase, le Taeniasis, la Trichocéphalose, la Distomatose.

1.1 Oxyurose

L'oxyurose est une helminthiase cosmopolite particulièrement répandue chez l'enfant.

1.1.1 Rappel parasitologique :

l'oxyure (entérobius vermicularis) est un ver cylindrique blanc de 1/2 cm à 1 cm de long. Les vers adultes vivent dans la région caeco-appendiculaire. La femelle après fécondation migre et va pondre ses oeufs au niveau de la marge de l'anus. Ces oeufs sont embryonnés lors de la ponte et directement infestants. Il s'agit d'une maladie très contagieuse se transmettant aisément dans les collectivités.

1.1.2 Manifestations cliniques :

Le symptôme le plus fréquent est le **prurit anal** lié à la fixation des femelles à la marge anale. Il est souvent vespéral, volontiers intermittent. Il peut être responsable de lésions de grattage, de lésions inflammatoires. Un **prurit vulvaire** lui est souvent associé chez la fillette. Des troubles digestifs fonctionnels, des troubles nerveux (troubles du caractère, insomnie...) ont été décrits.

1.1.3 Diagnostic :

souvent fait par la mère qui voit des vers adultes à la surface des selles ou au niveau de la marge anale. La recherche des oeufs doit se faire par le test de Graham (scotch test) : le matin avant la toilette et avant toute défécation, on applique un ruban de cellophane adhésive sur la peau déplissée de la marge : les oeufs adhèrent à la face collante qui est appliquée sur la lame. L'examen au microscope montre des oeufs de 50µ à 60µ de long sur 30µ de large. Ce test doit être répété s'il est négatif et effectué à l'entourage. La numération formule sanguine peut montrer une hyperéosinophilie modérée.

1.1.4 Traitement :

Mebendazole (VERMOX) prise unique de 0,10 mg quel que soit l'âge et le poids.

Quelque soit le médicament utilisé :

* prescrire une deuxième cure de 3 semaines après la première,
* hygiène efficace,

* nettoyage des mains,
* traiter les membres de la famille ou de la collectivité.

1.2 Ascaridose

1.2.1 Rappel parasitologique :

l'ascaris humain (ascaris lumbricoïdes) est un nématode de grande taille (15 à 25 cm) de couleur rosée. Les adultes vivent dans l'intestin grêle. Après fécondation, les femelles pondent des oeufs non embryonnés éliminés avec les selles. Dans le sol, l'oeuf s'embryonne. La contamination se fait par ingestion d'oeufs avec des aliments souillés. Dans l'estomac, la coque de l'oeuf est dissoute libérant la larve qui perfore la paroi digestive, parvient au foie par le système porte puis au poumon par le système sus-hépatique, la VCI et le coeur droit.
Elle perfore l'alvéole pulmonaire, remonte l'arbre respiratoire pour être déglutie et retourner dans l'iléum où le ver devient adulte.
Le temps qui sépare la contamination de l'émission des oeufs dans les selles est de deux mois environ.

1.2.2 Les manifestations cliniques :

- Au stade larvaire :
La larve, en migrant à travers le poumon, détermine le syndrome de Löffler : toux, infiltrat labile, hyperéosinophilie.

- Au stade adulte :
La parasitose se traduit par une diarrhée mais surtout les migrations peuvent entraîner une occlusion du grêle, le passage dans la cavité péritonéale, une obstruction biliaire ou du Wirsung.

1.2.3 Le diagnostic :

Au stade larvaire, il sera évoqué devant l'hyperleucocytose avec hyperoesinophilie ; mais l'examen parasitologique demeure négatif dans les selles jusqu'au 60ème jour après l'infestation. Les réactions sérologiques (immunodiffusion- hémagglutination) sont difficiles à interpréter en raison des réactions croisées.
Au stade adulte, l'hyperéosinophilie est modérée voire absente ; on découvre rarement un ver adulte dans les selles. Ainsi, le diagnostic repose sur l'examen parasitologique des selles : oeufs typiques ovoïdes de 50µ à 75µ de long sur 40µ à 60µ de large.

1.2.4 Le traitement

Mébendazole (VERMOX),
Une intervention s'impose en cas de complications chirurgicales (biliaires, pancréatiques).

1.3 Giardiase

La lambliase est une parasitose de l'intestin grêle due à un protozoaire flagellé (Giardia Lamblia). Cosmopolite, souvent bien toléré elle peut engendrer des troubles digestifs sévères chez l'enfant.

Elle est spécifique à l'homme et existe sous deux formes : forme végétative (trophozoïde) et forme kystique. La contamination se fait par ingestion de kystes.

1.3.1 Manifestations cliniques

La parasitose est souvent latente. Elle peut entraîner des douleurs abdominales, des diarrhées, un syndrome de mal absorption pseudocoeliaque. Un déficit immunitaire notamment en IgA favorise la pathologie.

1.3.2 Le diagnostic

Il repose sur l'examen des selles à la recherche de formes végétatives ou kystiques.

1.3.3 Traitement

Metronidazole (FLAGYL) : 25 mg/kg/ jour en 2 prises pendant 7 jours, voire 15 jours.

1.4 Taeniase

Taenia saginata est la plus répandue en France (hôte intermédiaire : le boeuf).
Taenia solium est le tenia du porc.

1.4.1 Rappel parasitologique

Il s'agit d'un ver plat (plathelminthe). Le ver adulte mesure 4 à 10 m de long. Il vit fixé à la muqueuse intestinale par son scolex. Le corps est formé d'anneaux qui contiennent des oeufs. Ils sont après s'être détachés, émis dans les selles. Les oeufs souillent le milieu extérieur. Avalés par l'hôte intermédiaire (le boeuf ou le porc), ils deviennent dans le tissu musculaire des cysticerques.
L'homme se contamine en mangeant de la viande (de boeuf ou de porc) mal cuite. Le cysticerque devient adulte en 2 ou 3 mois.

1.4.2 Diagnostic

Le diagnostic est porté devant la découverte d'anneaux dans les sous- vêtements. L'eosinophilie sanguine est très variable.

1.4.3 Traitement

La Niclosamide est un bon choix. Chez l'enfant de plus de 7 ans, on donne 2 comprimés le matin à jeun et 2 comprimés une heure plus tard. Les comprimés seront mastiqués longuement avant d'être avalés. IL faut attendre 3 heures après la dernière prise pour autoriser l'alimentation. De 2 à 7 ans, on réduit la posologie de moitié. Au-dessous de 2 ans, du quart.
En cas d'échec, on pourra répéter la cure ou proposer un autre médicament : dihydroxydephenylmethane (Plathlyse), semence de courge (Flutigène), sels d'étain (Taeniase) Paramomcine (Humatin).
La prévention repose sur les contrôles vétérinaires en abattoir et la bonne cuisson des viandes.

1.5 Tricocéphalose

1.5.1 Rappel parasitologique

Il s'agit d'un ver rond hématophage, vivant dans la région caeco-appendiculaire. Les oeufs non embryonnés sont typiques. Ils s'embryonnent en milieu extérieur et deviennent infectant pour l'homme. Les trichocephales s'enfoncent dans la muqueuse et se nourrissent de sang.

1.5.2 Manifestations cliniques

Le pouvoir pathogène est fonction du nombre de vers hébergés pouvant provoquer une anémie et une diarrhée sanglante si l'infestation est massive.

1.5.3 Diagnostic

- Mise en évidence des oeufs dans les selles,
- N.F.S. normale.

1.5.4 Traitement

- Abstention thérapeutique habituelle chez les sujets pauci-infectés sans troubles cliniques.
- Diphetarsone pendant 10 jours.
- Mebendazole : 100 mg par prise, deux fois par jour pendant 3 ou 4 jours consécutifs.

1.6 Distomatose à grande douve (fasciolase) Fasciola hepatica

1.6.1 Rappel parasitologique

La grande douve est un parasite des bovidés et des moutons. L'adulte vit dans les canaux biliaires. Les oeufs sont disséminés dans la nature par déjections du bétail. Les oeufs s'embryonnent dans l'eau, libérant le miracidium (embryon cilié) qui gagne un hôte intermédiaire (limmée). Celui-ci se transforme en cercaire, qui quitte le mollusque et se fixe sur les herbes en devenant métacercaire infestante. L'homme se contamine en consommant du cresson sauvage.

1.6.2 Clinique

La **phase d'invasion** réalise une "hépatite toxi-infectieuse" associée à une hyperéosinophilie. A la **phase d'état,** en l'absence de traitement, se trouve réalisé un tableau d'angiocholite chronique, crises de coliques hépatiques, angiocholite, douleurs abdominales, fièvre, ictère.

1.6.3 Diagnostic

Hyperéosinophilie : toute hyperéosinophilie importante (40 %) doit faire évoquer cette contamination. Les oeufs dans les selles sont absents mais les réactions sérologiques spécifiques sont positives. A la phase d'état l'hyperéosinophilie doit toujours attirer l'attention. La recherche des oeufs est difficile. Le tableau oriente vers une pathologie des voies biliaires et c'est lors de l'intervention que l'on découvre le parasite.

1.6.4 Traitement

A la phase d'invasion, le traitement repose sur la déhydroémétine - 1 mg/jour pendant 10 jours sous-cutané en surveillant le coeur, le rein, les réflexes ostéo-tendineux.

2 Parasitose intestinale d'enfants ayant vécu ou voyagé dans les régions d'endémie connue

2.1 L'amibiase (Entamnoeba histolytica)

Elle existe en Afrique, Asie, Amérique Latine. L'infestation se fait par consommation d'eau, de fruits ou de légumes souillés de kystes parasitaires. L'amibe hématophage attaque la paroi colique.

2.1.1 Le tableau clinique

Le tableau clinique habituel est fait chez l'enfant :
- d'une diarrhée sanglante ou dysentérique.

2.1.2 Diagnostic

Dans ses formes aiguës, il se fait par examen des selles fraîches montrant la présence d'amibes. (Forme pathogène Entamnoeba histolytica).

2.1.3 Forme clinique

Localisation hépatique entraînant un tableau associant fièvre avec hépatomégalie douloureuse, syndrome inflammatoire. Le diagnostic peut être fait par immunofluorescence.
L'échographie hépatique retrouve une image hypoechogène d'abcès.

2.1.4 Traitement

- Métronidazole (Flagyl) efficace en cas de maladie intestinale (30 à 50 mg/kg/j).
- Amoebicide de contact (Intetrix) pour des porteurs sains.

2.2 Bilharziose

La bilharziose intestinale est due à Shistosoma Mansoni. La maladie existe en Afrique et en Amérique Latine. La contamination se fait au cours de bains, par un hôte intermédiaire.

2.2.1 Signes cliniques

Il s'agit d'une diarrhée plus ou moins accentuée, d'un état dysentérique. Il existe une hyperéosinophilie sanguine.

2.2.2 Diagnostic

Il est fait par la découverte d'oeufs dans les selles, au besoin par biopsie de la muqueuse rectale.
Les tests immunologiques en immunoflurescence sont d'une grande utilité.

2.2.3 Le traitement

Le traitement le plus efficace est la Nitridazole (Ambilhar) 25 mg/kg 24 h pendant 7 jours.

2.3 Ankylostomiase

Maladie des régions chaudes et humides. Contamination par le contact des pieds nus avec la boue riche en larves. Les larves traversent la peau, se localisent au duodénum et deviennent adultes.

2.3.1 Les signes cliniques

Ils associent des douleurs abdominales et des diarrhées. L'examen des selles peut mettre en évidence la présence d'oeufs.

2.3.2 Traitement

- Alcopar 5 g per os en une seule prise 2 h après le petit déjeuner.
- Levamizole . Une seule prise de 6 mg/kg.

2.4 Anguillulose

Anguillulose ou strangyloïdose existe dans les mêmes régions que l'ankylostomiase.
La contamination se fait par pénétration des larves à travers la peau.

2.4.1 Les signes cliniques

Ils se résument à des douleurs abdominales.

2.4.2 Le diagnostic est difficile. Il faut utiliser les selles des méthodes d'enrichissement.

2.4.3 Traitement

- Thiabendazole dose unique - 50 mg/kg en une prise.

Diarrhées chroniques- malabsorptions

La diarrhée chez l'enfant et tout particulièrement chez le nourrisson est un symptôme fréquent dont l'apparente banalité peut cependant cacher un risque évolutif grave :

- à court terme, du fait de la déshydratation dans les diarrhées aiguës,
- à moyen terme ou à long terme, du fait de leur retentissement nutritionnel dans les diarrhées chroniques (DC).

Si l'étiologie des diarrhées chroniques est le plus souvent "fonctionnelle" dans le cadre d'une colopathie (ou "colon irritable") sans retentissement général, il faut garder une certaine rigueur dans la démarche diagnostique, en particulier dans la recherche de la cause, pour ne pas laisser évoluer une diarrhée chronique vers la dénutrition.

1 Diagnostic positif de la diarrhée chronique

1.1 S'agit-il d'une diarrhée ?

- Il peut s'agir d'une augmentation du **nombre** des selles (1 à 3 par jour dans l'allaitement artificiel, 4 à 6 par jour dans l'allaitement maternel) ; d'une augmentation du volume ou mieux du **poids** des selles recueillies sur 3 jours (normalement inférieure à 2 % du poids chez le nourrisson) ; d'une anomalie de **l'aspect** des selles (hydriques, liquides ou graisseuses ou glairo-sanglantes).
- On élimine la "**fausse diarrhée**" des constipations chroniques : selles dures avec parfois fécalomes alternant avec selles liquides parfois associées à une perte de continence (encoprésie sous-jacente).

1.2 La diarrhée est-elle chronique ?

- La diarrhée est qualifiée de chronique lorsqu'elle excède **15 jours**.
- En fait, l'évolution n'est pas toujours "d'un seul tenant" ou la diarrhée n'est pas toujours au "devant de la scène clinique".
- On doit rechercher une diarrhée chronique et préciser son étiologie dans diverses **circonstances** :

1. Diarrhée *aiguë se prolongeant* ou rechutant notamment à la réintroduction d'une alimentation normale.
2. Anomalie de la *croissance* pondérale et/ou staturale avec anomalies des courbes de croissance.
3. Signes isolés de *carence* nutritionnelle (anémie, troubles de la maturation osseuse, etc...)
4. *Signes digestifs* associés à la diarrhée mais parfois motifs principaux de consultation : douleurs abdominales, ballonnement, vomissements, etc...

2 Evaluation clinique du retentissement de la DC

Elle doit être systématique et permet d'emblée de s'orienter vers une étiologie plutôt "fonctionnelle" ou plutôt "organique".

- Etablissement des **courbes** de poids, taille, PC - Rapports P/T et P/T².
- Evaluation du développement **pubertaire** chez le grand enfant et l'adolescent.
- Développement **psychomoteur** et comportement (apathie, perte de l'activité ludique).
- Evaluation de la **masse maigre** (musculaire) :

- Rapport périmètre brachial/PC chez le nourrisson.
- Recherche d'amyotrophie.

- Evaluation de la **masse grasse** :

- Pannicule adipeux.
- Pli cutané tricipital.

- Recherche de **signes carentiels** chroniques :

- Amyotrophie - anomalies phanériennes.
- Infections à répétition.
- Anémie (pâleur - tachycardie - souffle anorganique).
- Signes de rachitisme.

3 Diagnostic étiologique

Les **éléments essentiels d'orientation** étiologique :
- L'Age
- L'enquête diététique :

- Répartition glucides - lipides - protides.
- Nature et date d'introduction des aliments : sucres - protéines du lait de vache - gluten. Aucun régime ne doit être entrepris sans diagnostic précis.

- L'aspect des selles :

- liquidiennes,
- graisseuses,
- glairo-sanglantes.

- Les signes associés :

- digestifs,
- extradigestifs.

En l'absence de retentissement de la diarrhée chronique, ou de signes cliniques évoquant à l'évidence une autre étiologie, on évoque (situation la plus fréquente) : le colon irritable.

3.1 Le colon irritable ou colopathie fonctionnelle

La diarrhée prandiale du nourrisson n'a pas de retentissement biologique ni staturo-pondéral. Elle débute pendant le premier trimestre et est souvent associée à des coliques et à un érythème fessier d'irritation.
Les selles sont molles, verdâtres, prandiales ou post-prandiales. Cet aspect est "mal vécu" par la mère alors que la gêne du nourrisson est quasi nulle.
Le symptôme peut être lié à l'apport excessif de lactose des laits maternisés ; dans ce cas le traitement peut consister en un simple remplacement du lait maternisé par du lait adapté à sucrage mixte (Lactose + Dextrine).

Après l'âge de 3 mois on évoque **le colon irritable** du nourrisson et du jeune enfant associant alternance de diarrhée et de constipation et des coliques.
Le colon irritable est la cause la plus fréquente des diarrhées chroniques du nourrisson et de l'enfant.
Il s'agit d'une diarrhée chronique ou la première selle matinale est souvent normale puis les selles au cours de la journée deviennent plus liquidiennes avec parfois émission d'aliments non digérés notamment les fibres végétales. Elle survient le plus souvent entre 1 et 4 ans ("Toddler's diarrhoea")
Il peut s'y associer une aérocolie douloureuse, des vomissements, un teint jaune-orangé après des semaines de régime antidiarrhéique du fait de l'absorption du carotène.
On remarque dès la première consultation l'aspect eutrophique de l'enfant au comportement hyperactif contrastant avec l'anxiété familiale.
L'enquête diététique révèle 3 fois sur 4 des erreurs de régime avec introduction trop précoce de certains aliments ou régime hypolipidique ou régime hypercalorique et hyperprotidique.
La simple correction des erreurs diététiques amène souvent l'amélioration voire la guérison des symptômes.
Le traitement consiste donc en une bonne prise en charge diététique en évitant les aliments provocateurs et en rééquilibrant la part des différents nutriments glucides, lipides, protides.
Il faut surtout sécuriser la mère et l'enfant et dédramatiser la situation sans entreprendre de bilan complémentaire compliqué inquiétant l'environnement familial plus que le rassurant.
Une surveillance sur le plan clinique doit surtout viser à surveiller la croissance de l'enfant et à s'assurer qu'une cause organique "débutante" n'a pas été négligée. En fait, on doit considérer le diagnostic de colopathie comme un diagnostic d'élimination même s'il n'est pas nécessaire de recourrir à des examens complémentaires invasifs pour le retenir

3.2 Cause organique

En cas de retentissement clinique de la diarrhée chronique on recherche "nécessairement" **une cause organique.**

3.2.1 Les examens complémentaires

Ils ont un double but :

- Evaluation du retentissement.
- Etude des fonctions de digestion et d'absorption.
- Orientation étiologique précise.

3.2.1.1 Evaluation du retentissement

- NFS : recherche d'une anémie
- Electrophorèse des protides :

  - hypoalbuminémie,
  - hypogammaglobulinémie

- Vitamines liposolubles :

  - Vitamine A et E
  - TP pour la vitamine K

- Bilan phosphocalcique :

  - phosphatases alcalines
  - calcémie,
  - radio âge osseux

- Dosage des vitamines (folates) et des oligoéléments

3.2.1.2 Etude de la digestion et de l'absorption

- des sucres :

  - Recherche des sucres réducteurs dans les selles
  - Test au D Xylose pour étude de l'absorption

- des graisses : stéatorrhée sur 3 jours.
- des protéines :

  - créatorrhée,
  - clairance de l'a 1 antitrypsine pour recherche d'une exsudation.

- étude histologique de la muqueuse (biopsie du grêle).

3.2.1.3 Examen à visée étiologique précise

- Endoscopie haute et basse avec biospsies.
- Radiographie.
- Examens immunologiques.

La prescripton d'examens complémentaires est bien sûr sous tendue par la suspicion diagnostique.

3.2.2 Les étiologies

3.2.2.1 L'intolérance aux protéines de lait de vache (IPLV)

C'est l'intolérance alimentaire la plus fréquente de l'enfant, estimée à 5% de la population. Les critères de diagnostic étant très variables d'une étude à l'autre, l'incidence exacte est cependant difficile à affirmer.

3.2.2.1.1 Physiopathologie

- Toutes les protéines du lait de vache sont "allergisantes" même si la b lactoglobuline (absente du lait humain) est considérée comme la plus antigénique.

- L'IPLV traduit une rupture de l'équilibre entre des phénomènes "d'immunotolérance" aux protéines passant la barrière digestive et des phénomènes de réaction antigénique.

- L'apparition des phénomènes d'allergie est plus fréquente chez le jeune nourrisson du fait de l'immaturité des phénomènes de digestion, de déficit immunitaire (carence en IgA), d'agressions infectieuses (gastroentérite) de la muqueuse intestinale, ou d'antécédents familiaux d'atopie.

Les mécanismes de l'intolérance correspondent aux mécanismes de l'allergie.

Mécanismes de la sensibilisation aux protéines alimentaires

Réactions immunologiques	*Hypersensibilité immédiate*	*Complexes immuns*	*Hypersensibilité retardée*
Classification de Gell et Coombs	Type I	Type III	Type IV
Médiateur principal	IgE ou IgG	Complexes immuns	Lymphocytes T
Début des troubles	qq mn ® qq heures	4 - 12 heures	1 à 3 jours
Durée des troubles	qq mn ® qq heures	qq h ® qq jours	qq jours
Prédomine dans	Anaphylaxie urticaire, dermatite atopique asthme, rhinite, vomissements diarrhé aiguë	Hémorragie digestive vascularite Entéropathie exsudative Hémosidérose	Malabsorption Diarrhée chronique
Anomalie immunologiques	IgE totales IgE spécifiques	Anticorps Activation de complément	Transformation lymphoblastique Production de lymphokines Infiltration de la muqueuse intestinale

3.2.2.1.2 Clinique

Différents mécanismes d'hypersensibilité (types I, III et IV de Gell et Coombs) expliquent la grande variabilité des délais de survenue et des types de symptômes rencontrés dans l'IPLV (cf. tableau)

- Dans le type I : (hypersensibilité immédiate)

- allergie cutanée (urticaire, érythème péribuccal)
- allergie respiratoire (toux spasmodique, dyspnée)
- allergie digestive (vomissements)
- choc anaphylactique.

- Dans le type III :

- colite hémorragique
- gastroduodénite hémorragique.

- Dans le type IV

Tableau de diarrhée chronique avec retentissement pondéral rapide dû à une atrophie villositaire plus ou moins sévère apparue dans les semaines suivant l'introduction des PLV. C'est ce mécanisme qui est évoqué dans les IPLV secondaires aux gastroentérites infectieuses (y compris virales) d'évolution défavorable.

3.2.2.1.3 Diagnostic

- Les tests immunologiques peuvent corroborer les tableaux cliniques (RAST aux PLV dans le type I ; TTL positif dans les types III et IV), mais ni leur sensibilité ni leur spécificité ne permettent de leur accorder une grande fiabilité diagnostique.

- Le diagnostic peut se voir confirmé par des tests de provocation après exclusion des PLV (réapparition des symptômes cliniques et/ou des anomalies histologiques), au mieux dans le cadre d'une introduction en double aveugle versus placebo..

- En pratique clinique, c'est souvent la régression des symptômes sous régime qui établit le diagnostic, même ci cela n'est pas d'une grande fiabilité scientifique.

3.2.2.1.4 Traitement

- Curatif :
Il consiste à exclure les PLV en utilisant les aliments de substitution avec au mieux du lait humain et en fait le plus souvent des hydrolysats de protéines de lait de vache (Nutramigen, Pregestimil, Alfare, Galliagene, Peptijunior) ou de protéines de soja (Pregomine). Il est poursuivi jusqu'à 12 à 18 mois avec réintroduction très progressive en milieu hospitalier.

- Préventif :
Encouragement de l'allaitement maternel.
Proscrire le supplément lacté (dose sensibilisante) en maternité dans l'attente de la montée laiteuse.
Il existe une controverse quant à l'efficacité des laits dits hypoallergéniques. Ces produits lactés comportent une phase hydrolysée de protéines mais leur composition en glucides et lipides n'est pas modifiée par rapport aux préparations pour nourrissons. L'hydrolyse des protéines est cependant peu poussée avec des peptides résiduels pouvant dépasser 3000 voire 5000 Dalton. Leur efficacité pour prévenir l'IPLV est possible mais sans doute pas pour prévenir d'autres manifestations allergiques (eczema, asthme, etc).

3.2.2.2 La mucoviscidose

- Il s'agit d'une diarrhée graisseuse, nauséabonde par maldigestion avec stéatorrhée élevée due à l'insuffisance pancréatique exocrine.
- La diarrhée s'associe avec une intensité variable à un tableau d'infections respiratoires récidivantes et à une dénutrition.
- Le diagnostic repose sur le test de la sueur (augmentation du chlore sudoral supérieure à 60 meq de chlore/l).

3.2.2.3 La maladie coeliaque ou intolérance au Gluten

3.2.2.3.1 Définition

Elle repose sur trois critères :
- Syndrome de malabsorption associé à une atrophie villositaire totale ou subtotale de la muqueuse intestinale apparue au décours de l'introduction du gluten dans l'alimentation.
- Guérison des troubles cliniques et histologiques après exclusion du gluten.
- Réapparition des signes cliniques et/ou seulement des lésions histologiques lors de la réintroduction du gluten dans l'alimentation (permanence de la sensibilité de la muqueuse intestinale au gluten).

3.2.2.3.2 Physiopathologie

- Le mécanisme exact de l'"agression" de la muqueuse intestinale par le gluten reste inconnu (immunologique ?).
- Il existe une susceptibilité génétique : cas familiaux, concordance à 70% des jumeaux monozygotes, prédominance des groupes HLA A1, B8, DR3, DR7.
- Des facteurs d'environnement existent (Protection par l'allaitement maternel ? Date d'introduction des farines ?).
- Le gluten est la fraction protéique (gliadine) de quatre céréales : blé, orge, seigle, avoine. La gliadine et notamment sa fraction a a un rôle cytotoxique dans les cultures organotypiques d'intestin. Certaines séquences d'acides aminés pourraient constituer des " peptides toxiques " (Gln-Gln-Gln-Pro, Pro-Ser-Gln-Gln). Ce rôle cytotoxique semble indirect (immunité cellulaire à effet cytotoxique).

3.2.2.3.3 Clinique

- La fréquence est de l'ordre de 1/5000.
- Le tableau typique associe :

- cassure de la courbe de poids (élément majeur faisant à lui seul évoquer le diagnostic) après introduction du gluten (entre 6 et 12 mois en général),
- diarrhée plus ou moins graisseuse,
- ballonnement abdominal contrastant avec des membres grêles (fonte du pannicule adipeux et amyotrophie),
- tristesse - apathie - adynamisme

- Le diagnostic peut être suspecté plus tard (y compris chez l'adulte) devant :

- un retard statural,
- des troubles de l'ossification,
- une anémie.

- La maladie coeliaque peut être totalement asymptomatique et de découverte systématique dans les populations à risques : diabétiques ou autres maladies auto-immunes, Trisomiques 21, apparentés du premier degré.

3.2.2.3.4 Paraclinique

- Le test au D Xylose montre une xylosémie effondrée traduisant la malabsorption.
- Diminution du taux de folates.
- Stéatorrhée modérée.
- Carence en vitamines liposolubles (baisse de TP sans insuffisance hépatique).
- Retard de maturation osseuse.
- Tests immunologiques (AC antigliadine, antiréticuline et antiendomysicium) (cependant non spécifiques). Ils sont particulièrement intéressants dans les formes atypiques pour affiner l'indication d'une biopsie intestinale.
- Le diagnostic formel repose toujours sur la **biopsie du grêle** (capsule de Crosby-Watson ou endoscopie) montrant :

- une atrophie totale des villosités avec effondrement du rapport villosités/cryptes,
- une infiltration lymphoplasmocytaire sans spécificité.

3.2.2.3.5 Evolution et traitement

- Sous régime d'exclusion du gluten :

- "redémarrage" rapide de la croissance pondérale,
- régression de tous les signes cliniques avec parfois persistance d'une sensibilité clinique aux écarts de régime.
- "repousse" villositaire en 6 à 12 mois.

- A long terme :
risque accru de cancers digestifs (lymphomes du grêle, adénocarcinome) et de pathologies auto immunes (diabète, thyroïdite, etc...) sans qu'il soit possible d'affirmer l'effet préventif d'un régime à vie. En effet, une certaine "tolérance" au gluten apparaît avec l'âge et le régime est souvent élargi après quelques années. Sa poursuite tout au long de la croissance paraît en tout cas souhaitable.

3.2.2.3.6 Les difficultés inhérentes au régime

- Les farines sont la base de l'alimentation (pain, pâtes, semoule, plats cuisinés).
- Les aliments "tentants" (pâtisserie) contiennent le plus souvent du gluten.
- Difficultés du régime en collectivité.

- Absence de symptôme "sanction" immédiatement après l'écart de régime.
- Non remboursement par la sécurité sociale des produits de substitution onéreux.

3.2.2.4 La Lambliase

L'infection parasitaire par Giardia-Lamblia peut donner une diarrhée chronique par malabsorption avec véritable tableau "pseudocoeliaque".
Le diagnostic est porté par l'examen parasitologique des selles, le brossage duodénal ou la recherche de Lamblia dans la muqueuse du grêle en biopsie.
L'infection est particulièrement fréquente et peut être sévère en cas de déficit en IgA.

3.2.2.5 Maladies inflammatoires (MICI) (cf gastro adulte)

Touchant plutôt les adultes, elles peuvent toutefois (20 % des cas) débuter en âge pédiatrique.

3.2.2.5.1 La maladie de Crohn

D'étiologie indéterminée, elle peut toucher tous les segments du tube digestif expliquant la diversité des signes cliniques d'appel. Le retard de diagnostic est malheureusement fréquent du fait du caractère insidieux de la symptomatologie.
L'atteinte la plus habituelle est l'Iléite terminale", touchant les dernières anses grêles avec un tableau de douleur abdominale, de diarrhée chronique, de retentissement sur la croissance staturo-pondérale et le développement pubertaire.
Il existe aussi de fréquentes localisations anales (fissures, fistules) ou coliques plus rarement oesogastroduodénales.
Le diagnostic repose sur l'endoscopie avec biopsies (granulome) et la radiologie.
Le traitement a deux buts :

- Anti-inflammatoires et/ou immunosuppresseurs : Pentasa - Corticoïdes voire Immurel.
- Maintien de l'état nutritionnel : nutrition entérale voire parentérale

Le recours à la chirurgie est fréquent pour les formes compliquées notamment (sténoses, fistules, abcès, etc...).

3.2.2.5.2 La recto-colite hémorragique

Touche exclusivement le colon et le rectum et donne un tableau de diarrhée glairosanglante.
Le retentissement sur la croissance est souvent plus modéré.
Le diagnostic repose sur l'endoscopie et le lavement baryté.
Le traitement est basé sur les anti-inflammatoires : Pentasa - corticoïdes.

3.2.2.6 L'intolérance aux sucres

3.2.2.6.1 Rappel physiologique concernant la digestion des sucres.

- Au niveau du grêle les sucres se présentent sous forme de disacharides qui sont :

- soit d'origine alimentaire directe : lactose, saccharose,
- soit d'origine alimentaire indirecte : maltose, isomaltose après digestion des dextrines-amidons.

- Les dissaccharides sont ensuite hydrolysés en monosaccharides par les disacharidases, enzymes de la bordure en brosse de l'épithélium de l'intestin grêle supérieur :

- lactose --> glucose + galactose,
- saccharose --> glucose + fructose,
- maltose, isomaltose --> glucose + glucose.

- Les monosaccharides sont ensuite absorbés :

- soit passivement (fructose),
- soit par un mécanisme de transfert actif (galactose, glucose).

3.2.2.6.2 On distingue ainsi deux mécanismes de diarrhée par intolérance aux sucres

- soit déficit en disaccharidase qui peut être congénital ou acquis et qui provoque un défaut d'hydrolyse des disaccharides (c'est le mécanisme le plus fréquent) ;
- soit, plus rarement, un défaut de transfert actif des oses simples (glucose, galactose).
Quelque soit le mécanisme, il aboutit à une malabsorption des sucres qui provoque :

- un appel d'eau par effet osmotique entraînant une dilution du bol intestinal, responsable du caractère liquide de la diarrhée ;
- une prolifération de la flore microbienne de fermentation qui conduit à une transformation partielle des sucres en acide organique (acide lactique), responsable du caractère acide de la diarrhée. Cette acidité entraîne également une irritation de la muqueuse intestinale avec augmentation de la sécrétion du mucus.

3.2.2.6.3 Clinique

Il s'agit donc d'une diarrhée liquide, très acide (pH < 5) avec des selles qui contiennent des sucres réducteurs au clinitest.

3.2.2.6.4 Paraclinique

Le diagnostic repose sur :
- L' identification par chromatographie du sucre dans les selles
- L'épreuve d'hyperglycémie per os à un des disaccharides suspects (provoquent une diarrhée massive, sans flèche d'hyperglycémie).
- La mesure de la concentration d'hydrogène dans l'air expiré qui est anormalement augmentée.
- La Biopsie de l'intestin grêle avec mesure de l'activité disaccharidase qui est diminuée.

3.2.2.6.5 Etiologies

- L'intolérance au lactose : exceptionnellement congénitale, il s'agit le plus souvent d'un déficit en lactose secondaire aux diarrhées aiguës. Le plus souvent ce déficit n'a pas de traduction clinique.
- L'intolérance au Saccharose - Isomaltose : congénital autosomique récessif.
- Défaut de transfert actif du glucose + galactose : congénital autosomique récessif.

3.2.2.6.6 Traitement

Il consiste à exclure le glucide responsable de la diarrhée.
- si intolérance au saccharose, maltose, isolmaltose : on peut donner à l'enfant du lait de vache ou du lait de mère, des fruits (cerise, raisin, citron), des confiseries au fructose.
- si intolérance au lactose : il faut exclure tous les laits sucrés au lactose et les remplacer par des substituts.

3.2.2.7 D'autres causes beaucoup plus rares peuvent se rencontrer :

- diarrhée chronique dans le cadre d'un déficit immunitaire notamment carence en IgA.
- insuffisance pancréatique d'autre origine que la mucoviscidose,
- pullulations microbiennes,
- diarrhées congénitales à révélation néonatale (intolérance congénitale aux sucres, atrophie microvillositaire, diarrhée chlorée congénitale, diarrhée sodée congénitale).

La maladie coeliaque

A. **Définition**
Syndrome de malabsorption associé à une atrophie villositaire totale ou subtotale secondaire à une sensibilisation de type immunoallergique vis à vis du gluten contenu dans les céréales (blé (= froment), seigle, orge, avoine)

♦ Rémission des lésions histologiques suite àl'exclusion du gluten

♦ Réapparition des signes cliniques et/ou seulement des lésions histologiques après réintroduction du gluten

B. **Prévalence**

♦ Variable: de 1/80 à 1/300 à 1/500 dans les pays européens

♦ 2-3x plus fréquent dans le sexe féminin

♦ Présentation à toute âge avec symptomatologie variable.

- Forme classique digestive dans l'enfance: 6 mois - 2ans

C. **Etiologie**

Réaction inappropriée immuno allergique aux protéines du gluten, en particulier la gliadine, contenues dans les céréales

♦ Il existe une prédisposition génétique :

- la fréquence de la maladie chez les apparentés du premier degré est de 10%
- association avec des gènes HLA de classe II : les antigènes HLA DR (DR3 et DR7) et DQ (DQw2) (codés par le chr. 6) sont retrouvés plus fréquemment chez ces malades
- gènes non liés au HLA : gène CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated-4) code un antigène de surface des lymphocytes T activés induisant leur apoptose
- possibilité de l'implication de 5 régions chromosomiques en dehors de la région HLA (chr. 6, 7, 11, 15, 22) (6)

♦ Facteurs d'environnement de nature inconnue

A. **Physiopathogénie** (2, 5, 6)

1. Théorie toxique :

Accumulation de peptides de la gliadine toxiques pour la muqueuse intestinale

2. Théorie immunologique :

Présentation d’un peptide de la gliadine par un antigène HLA p.ex. DQ → Activation des lymphocytes T dans la muqueuse intestinale → Lésions histologiques

B. **Symptomatologie**

! Il existe des expressions cliniques très variables

♦ Anorexie

♦ Diarrhée chronique, selles abondantes pâles, malodorantes, avec stéatorhée, météorisme

♦ Constipation dans 30 % des cas !

♦ Vomissements

♦ Cassure de la courbe pondérale, ralentissement plus tardif de la croissance staturale (Retard statural et/ou pubertaire parfois isolé chez le plus grand enfant)

♦ Modification du caractère, aspect triste, irritabilité

♦ Réduction du pannicule adipeux, fesses tristes, amyotrophie

♦ Longs cils, cheveux secs et clairsemés

♦ Arthralgies, arthrites

♦ Hippocratisme digital

♦ Hypoplasie de l’émail dentaire

♦ Anémie ferriprive réfractaire

- Rchitisme, œdème hypoprotéinémique

- Dermatite herpétiforme

- Ostéoporose/ostéopénie

- Hypoplasie de l'émail dentaire (ligne de Heine).

- Hépatite chronique

- Epilepsie et calcifications cérébrales (syndrome de Gobbi) .

C. **Diagnostic**

1. Biologie

♦ Syndrome de malabsorption (anémie ferriprive, hypocalcémie, hypomagnésémie, hypoalbuminémie, hypocholestérolémie, déficit en vitamines liposolubles), parfois cytolyse hépatique

♦ doser les IgA totaux ! ! Si déficit en IgA la négativité des Ac IgA antigliadine, transglutaminase et antiendomysium ne peut exclure une maladie coeliaque.

♦ Ac IgA antigliadine positifs (IgA plus spécifiques mais moins sensibles que IgG)

♦ Ac IgA antiendomysium positifs : spécificité proche de 100% chez l'adulte, moindre chez les enfants de moins de 2 ans

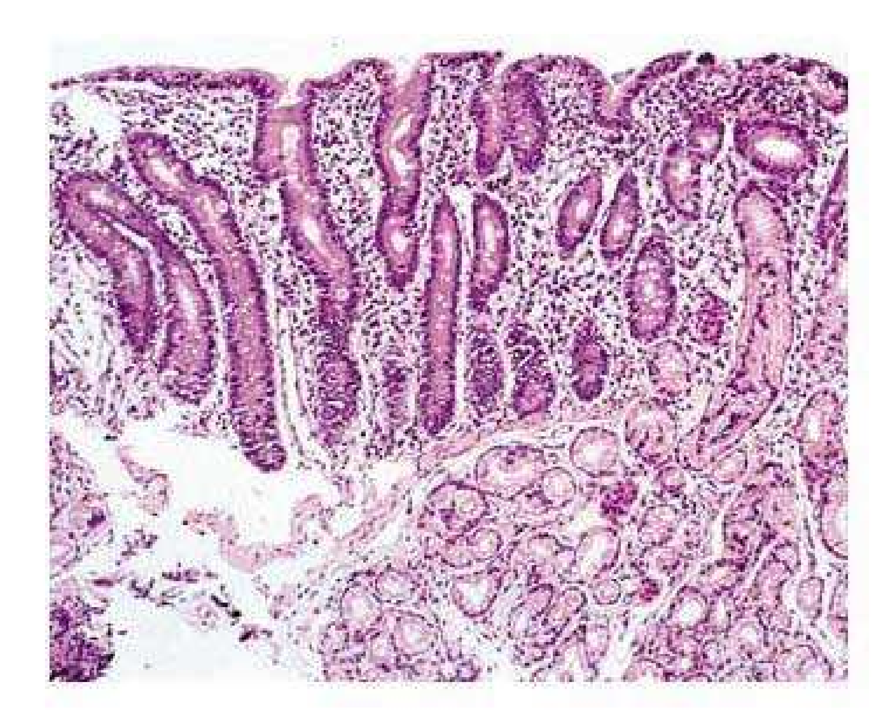
♦ Ac IgA antitransglutaminase positifs

La recherche d'IgA antitransglutaminase peut se faire en utilisant soit l'antigène transglutaminase tissulaire venant d'extrait de foie de cochons d'Inde soit l'antigène transglutaminase tissulaire humain recombinant. Les deux méthodes ont la même sensibilité mais la recherche d'IgA antitransglutaminase via l'antigène transglutaminase tissulaire humain recombinant est plus spécifique (sensibilité 96%, spécificité IgA antitransglutaminase tissulaire humain 100%, spécificité IgA antitransglutaminase tissulaire de cochon d'Inde 92%) (8).

Ac IgA antitransglutaminase est plus sensible que l'Ac IgA antiendomysium (94,8% (7) – 96% (8) versus 92% (7,8)). L'Ac IgA antiendomysium garde toutefois une haute spécificité (99,8% (7)) mais l'utilisation de l'antigène transglutaminase tissulaire humain recombinant permet d'atteindre une spécificité proche de 100% (8).

L'Ac le moins sensible et le moins spécifique des trois est l'Ac IgA antigliadine (sensibilité 83%, spécificité 86% (8)).

2. .Biopsie jéjunale



! Le diagnostic de certitude de la maladie coeliaque est posé sur base de la biopsie

♦ Atrophie villositaire totale ou subtotale

♦ Infiltration mononuclée de la lamina propria

♦ Augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux

♦ Hypertrophie des cryptes

3. Dépistage gorupe à risque:

- diabète type I, trisomie 21, syndrome de Turner et Williams, déficit en IGA ou de thyroidite auto-immune.

- parenté de premier degré avec patient atteint.

D. **Traitement**

Régime sans gluten (sans blé (= froment), orge, seigle) strict à préconiser à vie (et sans lactose de manière transitoire si déficit en lactase)

En gros éliminer tout ce qui contient de la farine de blé-seigle et orge : pain, gateaux, biscuits, viennoiseries, pâtes, pâte à pizza,... Attention aux formes cachées de gluten dans les sauces, liants, sucreries, chips, levures, bières, charcuteries, plats préparés,… La tolérance clinique au gluten augmente avec l'âge : les adolescents qui arrêtent le régime n'en ressentent parfois aucun symptôme et se croient ainsi guéris ! Le test de provocation orale est réalisé avant l'âge de 6 ans ou après la puberté pour ne pas interférer avec la croissance . Il est pratiqué par certaines équipes chez les patients dont le diagnostic a été posé avant l'âge de 1-2ans (possibilité qu'une APLV ou une giardiase ait mimé une maladie coeliaque) . La maladie coeliaque est alors confirmée dans quasi 95 % des cas.

♦ Certains pratiquent un test de provocation orale vers l'adolescence : souvent il n'y a pas de symptômes mais les lésions intestinales persistent et il faut refaire une biopsie jéjunale et reprendre le régime sans gluten à vie s'il persiste des lésion histologiques.

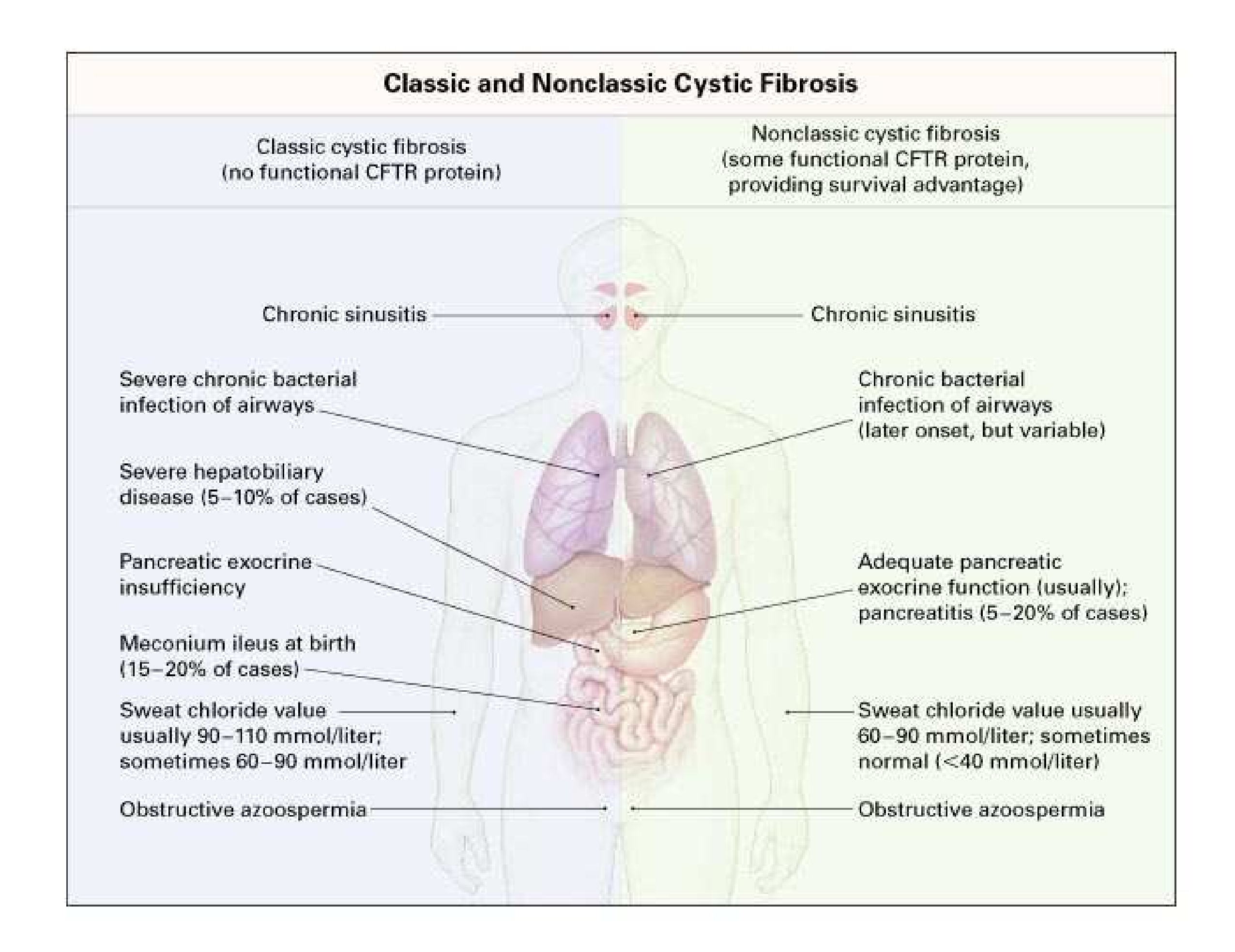
E. Complications

♦ Probable risque accru de cancers (lymphomes digestifs, surtout au niveau du grêle proximal, carcinomes) à l'âge adulte si pas de régime sans gluten.

♦ Jéjunite ulcéreuse

♦ Troubles psychiatriques

La mucoviscidose



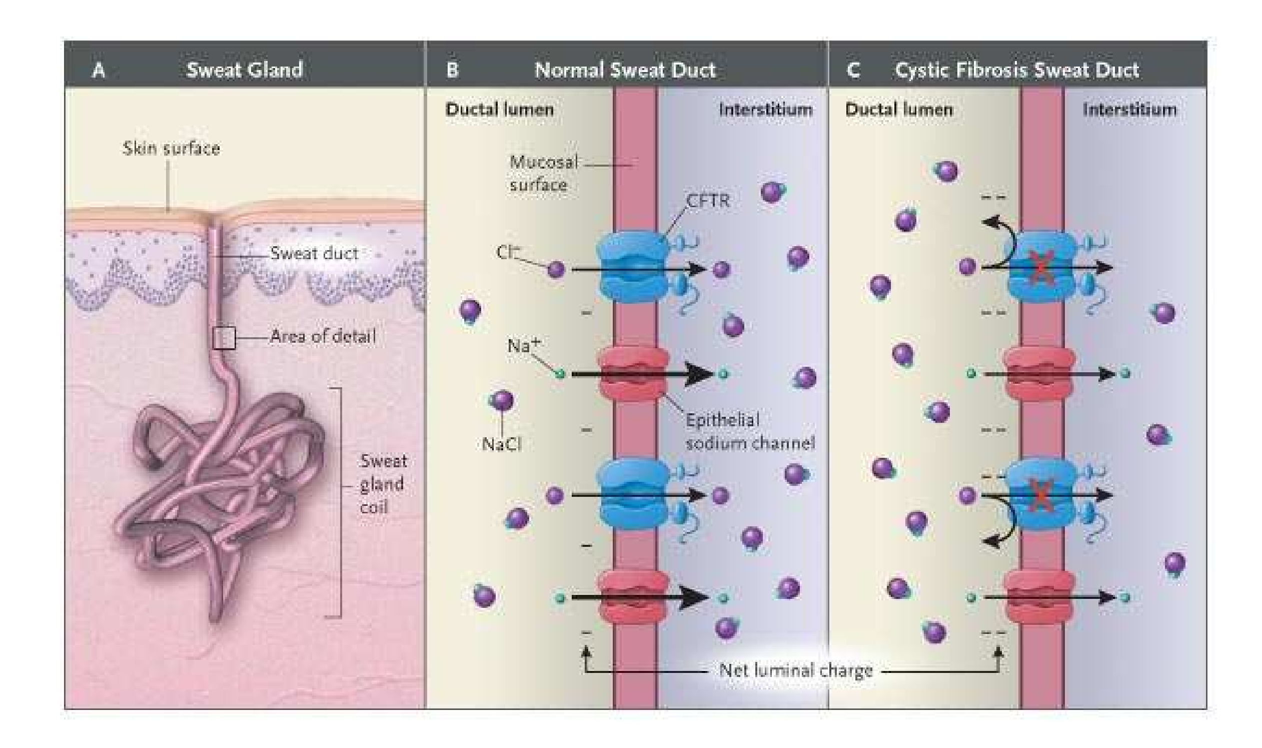
La mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas est la maladie héréditaire la plus fréquente dans la population de race blanche dite encore caucasienne. Elle a été individualisée anatomiquement en 1936 et cliniquement en 1953.

Il s'agit d'une exocrinopathie généralisée, frappant les glandes séreuses et les glandes à sécrétion muqueuse. Sont touchés principalement : l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes (pancréas, foie et voies biliaires), mais également les glandes sudoripares et le tractus génital.

L'atteinte des glandes à mucus semble liée à la production de sécrétions visqueuses (d'où le nom donné à la maladie, mucus visqueux), collantes, vraisemblablement insuffisamment hydratées.

Bien que l'espérance de vie des patients soit encore réduite, des progrès très importants ont été réalisés depuis quelques années au niveau de la recherche fondamentale et de la génétique, laissant espérer une meilleure compréhension de la maladie et l'orientation vers une thérapeutique curative.

1 Epidémiologie – Physiopathologie



La mucoviscidose se transmet sur le **mode autosomique récessif**, c'est- à-dire que seuls les homozygotes sont malades. L'incidence se situe aux environs de **1 sur 2000 à 1 sur 3000 naissances vivantes**. Les hétérozygotes, phénotypiquement normaux, représentent environ 4 % de la population générale.

L''identification directe du gène et de ses différentes mutations est possible depuis 1989. Le gène CF (CF pour Cystic Fibrosis) est un grand gène de 250 kilo-bases qui code pour une protéine de 1480 acides aminés appelée **protéine CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Une mutation du gène CF entraîne donc un défaut dans la protéine CFTR, à l'origine de la mucoviscidose.

En 1999, plus de 800 mutations ont été isolées, mais la plus fréquente, (là encore découverte en 1989) baptisée D F 508, est présente chez environ 70% des malades. Cette mutation consiste en la délétion d'un acide aminé, une phénylalanine en position 508, due à une mutation portant sur le dixième exon du gène.

Il semble que les patients homozygotes à la mutation D F 508 aient une forme plus sévère que les hétérozygotes pour cette mutation et pour une mutation non D F. En l'absence de D F, il est difficile de prévoir la sévérité plus ou moins grande de l'évolution. Il n'y a pas de réelle corrélation clinicogénétique ; la mutation D F 508 est néanmoins plus souvent associée avec l'insuffisance pancréatique ; une autre mutation plus rare R117H ne s'observe que dans les formes adultes avec agénésie déférentielle (mode de révélation lors d'un bilan de stérilité masculine) ; certaines mutations rares ne donneraient que des formes cliniques discrètes.

Dès 1953, l'élévation anormale de la concentration du chlore et du sodium de la sueur suggérait une implication des transports électrolytiques au niveau des canaux sudoraux, mais la corrélation entre cette anomalie, asymptomatique, et les autres manifestations cliniques restait inconnue. Les travaux de recherche fondamentale les plus récents, conduits au niveau des canaux sudoraux et de la muqueuse des voies respiratoires, permettent maintenant de dire que :
- l'épithélium respiratoire et des glandes sudorales est **imperméable à l'ion chlore**,
- il existe de plus une **réabsorption exagérée de sodium,**
- les cellules épithéliales sont insensibles à la stimulation par les substances bêta adrénergiques.

La protéine CFTR est une protéine transmembranaire apparentée à la vaste famille des glycoprotéines qui sont les transporteurs d'ions ou de métabolites. Les canaux chlore sont structurellement normaux mais **la protéine CFTR intervient dans la régulation du transport des ions chlore**.

De nombreux points restent encore à éclaircir :
- il faut établir des liens entre l'anomalie de la perméabilité de l'ion chlore et l'anomalie de l'ion sodium et de l'ion bicarbonate constatée pour l'un au niveau des voies respiratoires, pour l'autre au niveau des canaux pancréatiques ;
- de même, il faut établir le lien entre cette anomalie et les anomalies du milieu endo-bronchique : modification du mucus avec sécrétion de mucines anormales, **colonisations microbiennes spécifiques (staphylocoque doré et Haemophilus influenzae puis Pseudomonas aeruginosa).**

Une fois installée, l'infection endobronchique est définitive et évolutive sous forme latente et insidieuse ou sous forme d'exacerbations entraînant une réaction inflammatoire avec réponse hyperimmune. Il se crée alors un cercle vicieux d'hypersécrétion et d'inflammation entretenu par les médiateurs bactériens et cellulaires. **Obstruction, infection et inflammation bronchiques** s'associent ou se succèdent pour conditionner l'évolution inexorablement progressive vers la destruction des parois bronchiques et du parenchyme pulmonaire.

L'obstruction des canaux pancréatiques aboutit à un déficit secrétoire pancréatique exocrine, responsable d'une maldigestion et d'une fibrose progressive du pancréas (d'où le nom de fibrose kystique du pancréas donné par les anglosaxons). Le mucus, trop épais au niveau du tube digestif, peut favoriser la survenue d'occlusion néonatale (iléus méconial), ralentir le transit et contribuer à la malabsorption intestinale des nutriments. **L'obstruction des voies biliaires** peut rendre compte des lithiases observées à ce niveau, des micro-vésicules et en partie de la cirrhose du foie qui peut venir compliquer l'évolution de la maladie. **L'obstruction des canaux déférents** est responsable de stérilité par azoospermie.

2 Sémiologie clinique

Au polymorphisme des atteintes correspond de multiples expressions de la maladie. L'âge d'apparition des premiers symptômes est très variable. Le poumon est généralement normal à la naissance, alors que les lésions pancréatiques et les anomalies du mucus intestinal existent dès la phase foetale.

2.1 Manifestations respiratoires

Les signes respiratoires et l'infection des voies aériennes dominent largement le tableau clinique dans la majorité des cas et conditionnent le pronostic vital et la qualité de la survie.

Le syndrome respiratoire est peu spécifique : **toux chronique**, sèche, quinteuse, rapidement productive, **bronchites** infectieuses et/ou asthmatiformes marquées par leur caractère récidivant.

Les premières manifestations sont le plus souvent précoces (avant l'âge de 1 an dans environ 80 % des cas). **La dystrophie thoracique** (avec cyphose dorsale et thorax en carène) et **l'hippocratisme digital**, d'apparition précoce témoignent de l'évolutivité de cette bronchopathie chronique obstructive.

Les aspects radiologiques sont évocateurs par l'association et la diffusion d'images bronchiques et alvéolaires pourtant non spécifiques : épaississement péribronchique avec image en rails, distension pulmonaire avec emphysème, atèlectasie segmentaire ou sous-segmentaire en bande, foyer alvéolaire mal systématisé, opacité aréolaire cernant des bronchectasies en "bouquet".

Une pathologie rhinosinusienne qui augmente avec l'âge s'y associe : **sinusite chronique, polypose nasale**, surdité de transmission.

Trois germes pathogènes sont responsables de la plupart des épisodes de suppuration bronchique :
- **le staphylocoque doré**,
- **l'Haemophilus influenzae,**
- et surtout le **Pseudomonas aeruginosa** (bacille pyocyanique). L'infection chronique à pyocyanique constitue le problème infectieux principal et marque le plus souvent un tournant évolutif péjoratif de la maladie. Certaines souches dites "mucoïdes" se développent au sein de microcolonies entourées d'une matrice exopolysaccharidique (slime). Ce caractère mucoïde est pratiquement spécifique de l'infection. L'incidence des souches mucoïdes augmente avec l'âge et l'évolutivité de la maladie respiratoire. Il est probable que le slime augmente l'adhésion des bactéries aux structures contaminées et gêne la pénétration des antibiotiques. Des infections virales, aspergillaires ou mycobactériennes peuvent également se surajouter.

L'atteinte bronchopulmonaire **évolue par poussées** qui conduisent en quelques mois ou plusieurs dizaines d'années à l'insuffisance respiratoire voire au coeur pulmonaire chronique. Les poussées de surinfection s'accompagnent d'une anorexie qui contraste avec l'augmentation des dépenses énergétiques. Cela aboutit à une **dénutrition** et/ou un retard pubertaire.

Cette évolution peut être émaillée de complications pouvant engager le pronostic vital tels des pneumothorax volontiers récidivants ou des hémoptysies.

Le décès survient en règle au décours d'une exacerbation des signes respiratoires d'allure infectieuse accompagnés de signes d'insuffisance cardiaque droite ou globale dans environ 1/3 des cas.

2.2 Manifestations digestives

Les manifestations digestives expriment d'une part l'insuffisance pancréatique exocrine, d'autre part, les propriétés physiques spécifiques des selles.

L'iléus méconial est une occlusion aiguë néonatale par le méconium insuffisamment liquéfié du fait d'une sécrétion protéolytique insuffisante par le pancréas et des glandes intestinales. Il constitue la manifestation initiale de la maladie dans 10 % des cas ; l'occlusion siège en règle au niveau de l'iléon terminal avec apparition dès la 48ème heure de vomissements, de ballonnement sans émission de méconium. Dans la moitié des cas environ, cette occlusion est simple et peut être levée par des lavements évacuateurs et hyperosmolaires. Ailleurs, l'association à une atrésie iléale, un volvulus du grêle ou une péritonite méconiale par perforation impose le recours à la chirurgie (résection plus ou moins étendue avec anastomose terminale en un ou deux temps).

Chez l'enfant, plus souvent chez l'adulte, une occlusion de même nature peut survenir, réalisant un **iléus stercoral** pouvant se compliquer d'invagination. Chez le nourrisson, **le prolapsus rectal** est toujours évocateur et justifie un test de la sueur systématique.

L'insuffisance pancréatique exocrine s'exprime chez environ 90 % des patients. Elle est responsable d'une **diarrhée chronique** avec émission de selles volumineuses, graisseuses et nauséabondes.

Cette diarrhée chronique de maldigestion est responsable de l'hypotrophie pondérale puis staturale qui contraste d'ailleurs chez le nourrisson avec un appétit conservé (en dehors des épisodes d'infections respiratoires). Cette maldigestion, objectivée par la mesure de la **stéatorrhée,** s'accompagne de carences secondaires en vitamines liposolubles et oligoéléments.

La fibrose pancréatique peut s'étendre aux îlots de Langherans. Dans 5 à 10 % des cas, le plus souvent à l'adolescence, apparaît alors un diabète sucré insulino-dépendant. Des poussées de pancréatite aigüe peuvent exceptionnellement survenir.

Le reflux gastro-oesophagien est essentiellement une complication de la bronchopneumopathie chronique. Il est en règle acquis, lié à l'emphysème pulmonaire et aux modifications du gradient de pression abdomino-thoracique (quintes de toux). Gastrite et duodénite peuvent également se voir.

2.3 Manifestations hépatiques

L'atteinte hépatobiliaire est fréquente mais ne conduit à la cirrhose que dans 10 à 15 % des cas. Un **ictère rétentionnel** par syndrome de la bile épaisse peut être révélateur en période néonatale.

La **cirrhose de type biliaire** est précédée par des montées transitoires des transaminases et des gamma GT. Elle peut se compliquer de décompensation oedématoascitique, d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale avec apparition de varices oesophagiennes et/ou gastriques avec risque hémorragique.

Enfin, la vésicule biliaire est fréquemment atrophique et les lithiases, en règle asymptomatiques, sont de plus en plus souvent observées avec la prolongation de la survie.

2.4 Autres manifestations

Le diagnostic de mucoviscidose doit être évoqué devant d'autres manifestations, plus ou moins fréquentes, d'âges d'apparition variés. Ce peut être :
- **une hypotrophie pondérale** isolée, inexpliquée par ailleurs, souvent précoce (difficulté à récupérer le poids de naissance),
- **forme oedémateuse** avec hypoprotidémie et anémie (nourrisson),
- **perte accrue de sel** par la sueur pouvant entraîner une déshydratation aiguë ; la saveur anromalement salée des téguments est parfois remarquée par les mères de ces enfants (baiser salé),
- **myocardiopathie non obstructive**,
- **diabète**, lorsque le pancréas endocrine est à son tour atteint, notamment chez l'adulte.
- **arthropathie**,
- **manifestations génitales** qui posent actuellement un problème avec la survie prolongée de ces enfants ; la stérilité est la règle chez les hommes (atrésie des canaux déférents entraînant une azoospermie, lésions fréquentes de la prostate et des vésicules séminales) ; chez le femme, il existe une hypofertilité par modification de la glaire cervicale. Néanmoins de nombreux cas de grossesse sont maintenant rapportés.

3 Diagnostic positif - Diagnostic anténatal

Le diagnostic de la maladie repose sur **le test de la sueur** : mesure de la concentration du chlore sur un échantillon de sueur d'au moins 100 mg recueillis par iontophorèse. Normalement, la sueur contient moins de 40 mmol/l de chlore. Le test est pathologique au-delà de 60 mmol/l ; il doit être répété à plusieurs reprises en cas de doute (entre 40 et 60 mmol/l) étant donné les conséquences thérapeutiques et psychologiques mises en jeu. Ce test doit être effectué avec soin par un laboratoire spécialisé ; deux tests positifs sont nécessaires pour affirmer le diagnostic.

Dans 90% des cas, la biologie moléculaire permettra de retrouver la même mutation sur chaque chromosome (homozygote) ou 2 mutations différentes (hétérozygote composite).

Un **dépistage néonatal** est désormais possible, par **le dosage de la trypsine immuno-réactive** (TIR) sur éluat de sang séché à 3 jours de vie, en même temps que le dépistage de la phénylcétonurie, de l'hypothyroïdie et de l'hyperplasie congénitale des surrénales.Un taux élevé correspond au passage d'une trypsinogène dans le sang circulant en raison de l'obstruction des acini pancréatiques ; avec l'âge, le taux décroit puis devient inférieur à la normale. En cas de TIR élevée une recherche des principales mutations du gène CF est effectuée, avec l'accord parental préalable. Si à court les bénéfices de ce dépistage sont maintenant bien établis, à long terme, ils doivent encore être évalués;

Un **diagnostic anténatal** est possible pour les couples hétérozygotes repérés par la naissance d'un enfant atteint ou le risque de récurrence est alors de 1/4 (affection autosomique récessive). Néanmoins, le généticien est de plus en plus confronté à la demande de couples à risque faible, notamment lorsqu'il s'agit de fratrie de parents d'enfants atteints. Actuellement,

compte-tenu de sa précocité, mais aussi de sa meilleure fiabilité, le diagnostic anténatal par les procédés de la *biologie moléculaire* à partir d'un prélèvement de villosités choriales à la 10è semaine d'aménorrhée est utilisé de préférence à celui par l'étude des enzymes digestives dans le liquide amniotique à 18 semaines d'aménorrhée. L'identification des mutations les plus couramment rencontrées permet le plus souvent un diagnostic direct.

Le diagnostic anténatal par biologie moléculaire doit être alors précédé d'une étude familiale de l'ADN, celle-ci devant avoir lieu avant la grossesse ou à son tout début pour en connaître les résultats avant la date du diagnostic foetal ; la recherche des mutations est effectuée parallèlement chez le foetus.

4 Evolution et pronostic

Il existe une très grande variation d'évolutivité d'un patient à l'autre, et pour un même patient au niveau des différents organes ou appareils concernés. Le clinicien ne dispose pas d'un marqueur fiable de cette évolutivité. Sont en règle utilisés :
- les épreuves fonctionnelles respiratoires et la gazométrie,
- le dosage pondéral des gammaglobulines sériques, témoignant de l'importance de la suppuration bronchique,
- le score de Shwachman, prenant en compte des items fonctionnels, respiratoires, nutritionnels et radiologiques.

Quoiqu'il en soit, les progrès du traitement symptomatique ont permis une sensible amélioration du pronostic. La médiane de survie, qui était de quelques années en 1936, est maintenant supérieure à 30 ans dans les centres spécialisés. Ceux-ci se sont organisés en consultations multidisciplinaires où sont également pris en compte les problèmes psychologiques et sociaux inhérents à une maladie chronique évolutive à potentialité léthale, débutant dans l'enfance, sans anomalie du niveau intellectuel, de transmission héréditaire.

5 Traitement

Le traitement est long, à vie, et n'est pour l'instant que symptomatique. Les thérapeutiques sont souvent contraignantes et doivent viser à une insertion familiale, scolaire, puis professionnelle des patients qui doit demeurer le plus longtemps possible satisfaisante.

La qualité et l'acceptation des soins reposent sur une collaboration permanente entre médecin traitant, équipe paramédicale (kinésithérapeute, infirmière) et les centres spécialisés.

5.1 Prise en charge respiratoire

La prise en charge respiratoire repose essentiellement sur la kinésithérapie respiratoire et le traitement anti-infectieux :

5.1.1 La kinésithérapie respiratoire est déterminante

Elle vise à préparer l'évacuation des sécrétions par la toux, de façon à rétablir au mieux et de façon aussi prolongée que possible la perméabilité des voies aériennes.

Pour liquéfier les sécrétions, on utilise aérosols et vibrations manuelles. Les aérosols peuvent être employés pour hydrater les sécrétions par simple humidification ou nébuliser des molécules mucolytiques qui peuvent être utiles lorsque, malgré un encombrement manifeste, la toux est peu productive. Les vibrations manuelles appliquées sur la paroi thoracique ont pour but d'abaisser la viscosité des sécrétions en les fragmentant.

Pour mobiliser les sécrétions, la technique de kinésithérapie de référence est l'accélération du flux respiratoire qui doit être adapté à l'âge de l'enfant : d'abord passive chez les nourrissons, elle devient active chez l'enfant ; chez l'adolescent et l'adulte, la kinésithérapie évolue vers les techniques d'auto-drainage.

Gymnastique et rééducation respiratoire visent à éviter la dystrophie thoracique ; la pratique d'un exercice physique adapté aux épreuves d'effort et au goût du sujet est vivement conseillée.

Quelque soit la méthode retenue, la kinésithérapie doit être très régulière, quotidienne et notamment l'encombrement bronchique étant maximal en fin de nuit, la séance du matin au réveil est conseillée.

5.1.2 L'antibiothérapie

L'utilisation des antibiotiques doit obéir à un certain nombre de principes généraux :
- Le choix des antibiotiques doit se fonder sur l'analyse bactériologique quantitative et qualitative de la flore du pus d'expectoration.
- La prévention des résistances du fait de la chronicité de la suppuration bronchique, passe par l'association d'antibiotiques bactéricides peu sélectionnants.
- De fortes posologies sont en règle nécessaires sur des cures de deux semaines au minimum du fait d'une pharmacocinétique particulière caractérisée par un raccourcissement de la demi-vie d'élimination. Ces fortes posologies permettent en outre d'augmenter le passage bronchique faible pour la plupart des molécules.

La plupart des surinfections bronchiques imputables au staphylocoque doré sont contrôlées par une antibiothérapie prolongée par voie orale. Les épisodes de surinfection à Haemophilus influenzae sont aisément contrôlées par une antibiothérapie spécifique par voie orale.
- Les antibiotiques antipyocyanique appartiennent essentiellement à trois familles : les bêtalactamines, les aminosides, les fluoroquinolones. Bêtalactamines et aminosides représentent l'essentiel de l'arsenal thérapeutique ; elles ne sont administrables que par la voie parentérale.

Les cures d'antibiotiques améliorent de façon immédiate et indéniable l'état clinique des patients. Dès lors que l'infection à pyocyanique est chronique, des cures trimestrielles peuvent être mises en route et non plus uniquement sur la seule exacerbation des signes respiratoires. Le bénéfice tiré des cures intraveineuses semble renforcé par une antibiothérapie administrée à domicile par voie d'aérosols (Colimycine ou Tobramycine). Dans la mesure du possible, une hospitalisation à domicile doit si possible relayer l'hospitalisation traditionnelle afin de ne pas couper le patient de son milieu familial, scolaire ou professionnel.

5.1.3 Autres mesures

- Les **bronchodilatateurs** doivent être utilisés chaque fois qu'il existe un bronchospasme réversible aux explorations fonctionnelles respiratoires.

- De nouvelles molécules permettent de fluidifier le mucus et notamment **la rh DNase**, enzyme catalytique d'hydrolyse de l'ADN extracellulaire particulièrement sèche dans les sécrétions bronchiques purulentes des patitents atteints de mucoviscidose. Utilisée par voie aérosol, elle permet de diminuer la viscosité du mucus alors plus facile à évacuer par la kinésithérapie. Ce produit est pour l'instant prescrit dès que l'obstruction respiratoire est objectivée par les explorations foncitonnelles respiratoires.

- Un reflux gastro-oesophagien nécessite d'être traité pour son propre compte.

- Les **vaccinations** doivent être effectuées selon le calendrier habituel, en n'omettant pas la vaccination antirougeoleuse qui s'impose et en associant annuellement le vaccin antigrippal.

- En cas d'insuffisance respiratoire chronique évoluée, l'analyse des gaz du sang peut conduire à une **oxygénothérapie nocturne.**

- La greffe pulmonaire peut apparaître comme la chirurgie de l'ultime recours. L'espoir soulevé ne doit pas occulter les difficultés immédiates ni les incertitudes à long terme, en particulier, quant au contrôle des manifestations de rejet chronique.

5.2 Prise en charge digestive et nutritionnelle

Auparavant, le régime alimentaire classique proposé était hyperprotidique, pauvre en graisses à chaînes longues et enrichi en triglycérides à chaînes moyennes ; il se voulait hypercalorique mais les 130 à 140 % des apports recommandés pour l'âge, classiquement requis, étaient rarement obtenus.

L'apparition d'**extraits pancréatiques** en microsphères gastro-protégées, hautement concentrées en lipase est venue bouleverser ces données, en permettant une diminution franche de la stéatorrhée résiduelle. Le régime doit donc être **hypercalorique, normolipidique**, sous contrôle de l'opothérapie pancréatique renforcée. L'augmentation des apports lipidiques et donc énergétiques améliorent sensiblement l'état nutritionnel des patients en répondant au moins pendant une certaine période à la majoration des besoins énergétiques imputables à la bronchopneumopathie chronique.

En outre, le régime normocalorique est beaucoup plus attractif et diversifié et répond mieux aux exigences d'insertion sociale des adolescents et des adultes. Les posologies d'extraits pancréatiques doivent être adaptées par les malades eux-mêmes en fonction de leurs repas.

Par ailleurs, il faut assurer une **supplémentation en vitamines liposolubles** : 7500 à 10000 UI par jour de vitamime A, 1200 à 1500 UI de vitamine D, 5 à 10 mg/kg de vitamine E sous forme d'acétate de tocophérol, de la vitamine K chez le nourrisson ; Il en va de même des **oligoéléments** en particulier du zinc et du sélénium.

Du fait des déperditions sudorales, une **supplémentation en chlorure de sodium** est nécessaire, surtout en cas de forte châleur.

Conclusion

La mucoviscidose reste une maladie grave sans traitement curatif, mais dont la prise en charge précoce et adaptée améliore le profil évolutif.

La prévention génétique est actuellement possible ; la greffe est un grand espoir pour certains enfants ou adolescents. Les avancées de la recherche fondamentale et surtout génétique avec les connaissances de plus en plus précises du trouble primaire laissent espérer un traitement absolu. Déjà, des essais de thérapie génique in-vitro et chez l'homme, sont actuellement en cours.

Lecture pour les curieux:

Diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents

INTRODUCTION — Inflammatory bowel disease (IBD) is comprised of two major disorders: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). UC affects the colon, whereas CD can involve any component of the gastrointestinal tract from the oral cavity to the anus. These disorders have distinct pathologic and clinical characteristics, but their pathogenesis remains poorly understood. (See "Definition of and risk factors for inflammatory bowel disease" and see "Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease").

The peak incidence of IBD occurs in patients between the ages of 15 and 25 years. Approximately 25 to 30 percent of patients with CD and 20 percent of patients with UC present before the age of 20 years [1] . Both adults and children with IBD may present with similar clinical features; however, children can develop unique complications, including growth failure and delayed puberty. Clinicians caring for children and adolescents with one of these disorders must treat the underlying disease and its complications and also must carefully monitor linear growth, skeletal development, and puberty.

The diagnosis of IBD in children is reviewed here. The clinical manifestations and treatment of CD and UC are presented separately, as is the epidemiology and etiology of IBD. (See "Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescents", see "Ulcerative colitis in children and adolescents", and see "Epidemiology and etiology of inflammatory bowel disease in children and adolescents").

DIAGNOSTIC APPROACH — The diagnosis of IBD involves five steps. The first two are typically performed by the general pediatrician, and the last three are performed by the pediatric gastroenterologist.

- Clinical suspicion of the illness based upon history, examination and screening laboratory data
- Exclusion of other illnesses that have a similar presentation
- Establishment of the diagnosis of IBD, with differentiation between CD and UC
- Localization of the region of the disease
- Identification of extraintestinal manifestations

Endoscopic examination with biopsies is an essential step in making the diagnosis of inflammatory bowel disease, excluding other diseases, differentiating between CD and UC, and localizing the region of the disease.

CLINICAL SUSPICION — IBD should be suspected based upon suggestive features in the history and clinical presentation (especially loose stools or bloody diarrhea, abdominal pain, weight loss or growth failure, perianal disease, anemia, or arthritis) (show table 1). Children and adolescents should be examined for any evidence of weight loss, poor growth, or delayed onset of puberty. However, a substantial number of children are overweight when they present with IBD (particularly ulcerative colitis) [2] . Thus, obesity or lack of growth failure should not preclude a diagnosis of IBD. Physical examination may reveal oral ulcerations, abdominal tenderness, a right-lower quadrant mass in CD, perianal involvement (fistulae, anal tag, or fissure), rash, or arthritis. The stool should be examined for gross and occult blood.

Symptoms suggesting colitis — Patients with UC have colitis affecting the rectum and extending proximally to a variable degree. Patients with Crohn's disease also may have colitis. Colitis usually presents as a subacute illness characterized by diarrhea that almost always contains blood, fatigue, anemia, and sometimes weight loss. The onset of symptoms may be insidious, with non-bloody diarrhea and sometimes poor weight gain. Some children have a more fulminant presentation, with severe abdominal pain, frankly bloody diarrhea, tenesmus, fever, leukocytosis, and hypoalbuminemia. Colitis may occur in either ulcerative colitis or colonic Crohn's

disease. Other causes of colitis include infection, pseudomembranous colitis (caused by C. Difficile), allergy, and ischemia. (See "Approach to lower gastrointestinal bleeding in children", section on Infectious diarrhea, see "Clinical manifestations and diagnosis of Clostridium difficile infection", and see "Colonic ischemia").

Symptoms suggesting CD — The pediatrician must differentiate the child with suspected CD from the many children with more common conditions such as functional abdominal pain (show table 2). CD is unusual in children younger than age 5 years [3,4] . The most useful indicators of possible CD in a child with abdominal pain are: diarrhea, growth failure, pubertal delay, weight loss, rectal bleeding, pallor/fatigue, perianal skin tags (often misdiagnosed as hemorrhoids), perianal fistulae or abscesses, and a family history of inflammatory bowel disease. As mentioned above, growth failure is a particularly important clue, because as many as 50 percent of patients with CD have a decrease in height velocity before the onset of any other intestinal symptoms [5] . Other physical findings may include oral ulcers, erythema nodosum, digital clubbing, arthritis, and a palpable abdominal mass, but these are seen in fewer than 10 percent of patients at presentation [6] . (See "Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescents").

Laboratory testing — Laboratory tests may demonstrate an increased white blood cell and platelet count, anemia, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), elevated C-reactive protein, depressed albumin level, and blood and leukocytes in the stool (show table 1). However, normal laboratory tests do not exclude the diagnosis of IBD. In a study of more than 500 children who ultimately were diagnosed with IBD, the ESR, hemoglobin, platelet count, and albumin level were normal in 26, 32, 50, and 60 percent of patients, respectively [7] . All of these tests were normal in 14 percent of children with UC and 22 percent of children with CD. Patients with more severe disease were more likely to have abnormal values on these laboratory tests, particularly the ESR.

Additional evaluation — Further evaluation with endoscopic and/or radiographic procedures is appropriate if the blood tests described above suggest the possibility of inflammatory bowel disease. Endoscopic and radiographic evaluation also may be appropriate in some patients in whom there is a strong clinical suspicion of IBD, even if initial blood tests are normal. These procedures are important steps in the evaluation of IBD because they help to exclude some other causes of the symptoms, and to distinguish between UC and CD. (See "Endoscopy and radiography" below).

Typical presentations of IBD in children are described below:

- Patients presenting with loose bloody stools but no evidence of enteric pathogens are likely to have IBD-associated colitis (UC or Crohn's colitis). We recommend colonoscopy for further evaluation. Patients with less severe symptoms but with abnormal results of laboratory testing also should undergo colonoscopy. To help differentiate between UC and CD, some providers routinely perform upper endoscopy during the initial evaluation. It should be noted that gastritis can be seen in patients with either UC or CD at the time of diagnosis, however the finding of granulomas on biopsy strongly suggests CD. If IBD is diagnosed, additional evaluation is recommended to further distinguish between UC and CD and to define the location of disease involvement. (See "Ulcerative colitis in children and adolescents" and see "Differentiation between UC and CD" below).

- Patients presenting with growth failure and/or pubertal delay not explained by familial patterns or by an endocrinopathy may have Crohn's disease, particularly if the child has diarrhea or loose stools. We recommend further evaluation of such patients with an upper gastrointestinal series with small bowel follow-through (UGI/SBFT), at a minimum. Patients with abnormal results and/or presenting symptoms suggesting IBD also should be evaluated with colonoscopy and upper endoscopy. (See "Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescents").

- Patients with Crohn's disease may present with a variety of clinical complaints, including perianal abscesses and fissures, oral ulcers, and arthritis. Occasionally, these findings may occur in the absence of overt gastrointestinal symptoms or growth failure. Decisions about endoscopic and

radiographic evaluation depend on the severity of the symptom, exclusion of other causes of these findings, and results of initial blood tests.

EXCLUSION OF OTHER ILLNESSES — Infectious causes of intestinal inflammation that can mimic UC or CD should be excluded with stool culture [8] . These include Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter, Aeromonas, enterohemorrhagic E. coli, and amoeba. A stool for C. difficile toxin also should be obtained. Henoch-Schönlein purpura also can cause abdominal pain and rectal bleeding. (See "Clinical manifestations and diagnosis of Henoch-Schönlein purpura" and see appropriate topic reviews.)

In children with rectal bleeding but few other symptoms suggestive of IBD, other causes of rectal bleeding should be ruled out, including anal fissures or hemorrhoids, polyps, and Meckel's diverticulum. These children also may have UC limited to the rectum (ulcerative proctitis).

For patients presenting with right lower quadrant pain, the differential diagnosis includes appendicitis and (very rarely) tuberculosis or lymphoma. In adolescent girls, gynecologic disease must be considered. In patients with an abdominal abscess, the differential diagnosis includes a perforated appendix, vasculitic perforation, or trauma.

If colonoscopy is performed, the endocopist should attempt to enter the terminal ileum. Biopsies should be taken from the terminal ileum and each region of the colon and labeled separately for histopathologic evaluation. We and many other endoscopists find that performing the procedure under general anesthesia improves patient comfort and increases the likelihood of a complete endoscopic examination. Some histopathologic features suggest chronicity and thereby help to distinguish IBD from acute self-limited colitis. These include architectural distortion of crypts, basal lymphoplasmacytosis, and Paneth cell metaplasia in biopsies from the left colon. However, these features of chronicity may not be seen early in the course of IBD in children [9] .

DIFFERENTIATION BETWEEN UC AND CD — If possible, the disease should be classified as either CD or UC (show table 3). If the disease type remains uncertain after complete evaluation, the term "indeterminate" colitis is used. This classification usually is accomplished with a barium upper gastrointestinal series with small bowel follow-through (UGI/SBFT) and colonoscopy; upper endoscopy also is useful [1,10] ; many centers perform upper endoscopy at the time of colonoscopy even in the absence of upper gastrointestinal symptoms.

Endoscopy and radiography — During endoscopy, the terminal ileum should be examined if possible, and random biopsies should be taken from the terminal ileum and from each segment of the colon for histopathologic examination. Because young children often are afraid of and/or uncooperative with colonoscopy, general anesthesia may be indicated to permit complete assessment of the colon, terminal ileum, and upper gastrointestinal tract. In adults, video-capsule endoscopy is being used increasingly for diagnosis and assessment of severity of Crohn's disease [11] . The role of this procedure (approved by the U.S. Food and Drug Administration for children older than 10 years) in children with IBD is evolving [12,13] . (See "Endoscopic diagnosis of inflammatory bowel disease" and see "Wireless video capsule endoscopy").

Appropriate classification of the inflammatory bowel disease facilitates clinical decisions, discussions with the family, eligibility for clinical trials, and epidemiologic research. The provider should make every effort to classify the disease using standardized criteria, and avoid the use of the category "indeterminate colitis" if possible. Guidelines for the classification of IBD in children were developed by a committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) [9] , and are summarized in the algorithm (show algorithm 1).

Features of CD — In a patient with IBD involving the colon, UC is distinguished from Crohn's disease by a process of elimination. The UGI/SBFT may identify disease of the small bowel and terminal ileum. Features strongly suggestive of Crohn's disease include frank mucosal ulceration, narrowing or obstruction, or enteric fistula. Other findings include cobblestoning, cecal narrowing, bowel rigidity, and bowel wall edema manifested by separation of bowel loops (show radiograph 1).

The range of gastric and duodenal findings on endoscopy was illustrated in a prospective study in a cohort of patients with CD or UC who underwent upper endoscopy [14] . Both groups had endoscopic and histologic features of gastritis (92 versus 69 percent in CD versus UC, respectively) and duodenitis (33 versus 23 percent in CD versus UC, respectively). Therefore, nonspecific gastritis on upper endoscopy does not differentiate CD from

UC. If nonnecrotizing granulomas are found on histopathologic examination, they are diagnostic of CD. However, mucosal biopsies reveal these lesions in only 25 to 40 percent of patients with CD [9,14,15] .

The colonoscopic findings suggestive of CD include small ulcers (aphthous lesions) in the colon, discontinuous colitis with intervening areas of normal mucosa ("skip areas"), a relative decrease in the severity of inflammation in the rectum ("rectal sparing"), and granulomas identified on biopsy (show endoscopy 1A-1C). The terminal ileum also can be intubated and biopsied in most patients.

In a patient with IBD, the following features are diagnostic of Crohn's disease [9] :

- Physical examination — Perianal fistulae, abscess, or large (>5mm) skin tags
- UGI/SBFT — Evidence of small bowel involvement, with mucosal irregularity, cobblestoning, narrowing, or the presence of fistulae
- Gross features at colonoscopy — Ulceration and stenosis of the ileocecal valve, cobblestoning or linear ulcerations in the ileum; stricture and fistula formation
- Histolopathologic features — Noncaseating granulomas (that are not adjacent to ruptured crypts) (show histology 1); transmural lymphoid aggregates (at colectomy)

Features of UC — In UC, typical findings on colonoscopy include a diffuse, continuous process starting at the rectum and extending more proximally into the colon (show endoscopy 2). The colonic mucosa often appears erythematous, friable, with small erosions and ulcerations; with more chronic UC, pseudopolyps may be present.

Other clinical features are not typical of UC, but are found with sufficient frequency that they do not necessarily exclude the diagnosis of UC in children and adolescents [9] . These "nonclassic" features include:

- Small anal fissures and skin tags; oral ulcers
- Gross or histologic evidence of gastritis (without aphthae)
- "Backwash" ileitis, defined as ileal erythema or histologic inflammation (but no linear ulceration or granuloma)
- Periappendiceal inflammation, even in a patient without pancolitis
- Rectal inflammation that is less severe than in the more proximal colon (relative rectal sparing)
- Patchy distribution of colitis (histopathologically normal colonic mucosa between two areas of colonic inflammation)

Antibody testing — Certain serum antibodies may be helpful for screening for IBD and discriminating UC from CD [16-18] . Despite initial encouraging results, the suboptimal sensitivity levels of these serological tests argue against their use for screening for IBD or routine clinical use [19,20] . At present, these tests should be considered a supplement to standard diagnostic evaluation. (See "Clinical manifestations; diagnosis and natural history of Crohn's disease in adults", section on Antibody tests).

As for any laboratory test, the sensitivity and specificity of the results vary markedly depending on the prevalence of disease in the comparison population. As an example, an antibody test may have a high specificity for CD when compared to a population of normal healthy controls, but much lower specificity when compared with a population of patients with celiac disease or unaffected family members of IBD patients [20] .

The positive predictive value of these tests also depends on the prior likelihood of disease. In the case of antibody testing for IBD, patients with low levels of symptoms are more likely to have false-positive results. The

tests have greater positive predictive value for patients with higher levels of symptoms, but in most cases these symptoms would be sufficient indication for proceeding with an endoscopic evaluation. Thus, antibody testing for IBD does not generally contribute useful information to management decisions.

When combined into panels, the antibody tests have reasonably high sensitivities for detecting IBD (>90 percent in populations with symptoms), but their ability to distinguish between UC and CD is only fair and not well validated. Practice guidelines for children and adults are equivocal as to whether antibody testing may contribute useful information to the evaluation of a patient with indeterminate colitis [9,21] .

- ASCA and P-ANCA — Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) antibodies are found in 40 to 80 percent of individuals with CD, tend to identify patients with disease of the terminal ileum and cecum, and are unusual in patients with UC. Thus, a positive ASCA test in a patient with IBD suggests the diagnosis of CD. The sensitivity and specificity of P-ANCA and ASCA tests are similar in adults and children with IBD [16-18,22] . (See "Clinical manifestations; diagnosis and natural history of Crohn's disease in adults", section on Antibody tests).

Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (atypical P-ANCA, ie, not directed against myeloperoxidase) can be detected in 60 to 80 percent of children and adults with ulcerative colitis compared to 10 to 27 percent of adults with Crohn's disease (in whom only low titers may be present) [16,23,24] .

Patients with CD who have P-ANCA antibodies often exhibit UC-like features, with disease limited to the colon. Thus, the serotype may be more closely associated with colonic disease location than with disease type, and have limited value in distinguishing between Crohn's colitis and UC [9,25,26] .

The results of each of these antibody studies must be interpreted with caution because the prevalence of P-ANCA and ASCA antibody positivity in patients with IBD varies depending upon the assay that is used, the definition of a positive titer, and the phenotypes of patients who are included [9] . Moreover, there is substantial overlap of ASCA and P-ANCA positive serology between patients with CD or UC, and these tests have limited value in distinguishing between the two diseases.

- Anti OmpC antibodies — The anti-OmpC antibody has been identified as a potential serologic marker of IBD [27] . The OmpC is an outer membrane porin, E. coli protein that is immunoreactive to P-ANCA monoclonal antibodies [28] .

In a study of 198 children, anti-OmpC was detected by the Prometheus assay in 25 percent of patients with CD (n=81), 11 percent of patients with UC (n=54), and 5 percent of controls (n=63) [18] . Because anti-OmpC was positive in nine children with IBD who were not detected by ASCA (IgA and IgG) or P-ANCA, the addition of anti-OmpC to these antibody assays increased the sensitivity from 63 to 70 percent, but decreased the specificity from 97 to 94 percent.

- Anti CBir1 — Antibodies to the bacterial flagellin CBir1 are found in approximately 50 percent of individuals with CD, and have been associated with small bowel, internal-penetrating and fibrostenosing patterns [20,29] .

Other imaging modalities — As discussed above, we suggest upper GI series with small bowel follow-through as the primary imaging technique to assess for small bowel disease in a patient with suspected IBD. This test may not be necessary if another imaging modality (such as CT, MRI, or video-capsule endoscopy) has already provided an adequate examination of the small bowel. No imaging modality is a substitute for thorough endoscopic examination and histopathologic diagnosis.

MRI and CT — Other imaging modalities, including computerized axial tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and nuclear medicine studies are sometimes valuable in assessing for complications of IBD, but their role in the initial evaluation of a patient and the differentiation between CD and UC has not been

established [9,13] . At this time, the upper GI series with small bowel follow-through remains the customary test for the initial evaluation of the small bowel inaccessible by endoscopy. However, both CT and MRI are utilized increasingly.

Like barium contrast studies, MRI can detect small bowel disease in areas of the small intestine that are inaccessible to endoscopy. In studies of children with suspected Crohn's disease, MRI detected erosive ileitis with sensitivity of 84 to 96 percent, and specificity of 92 to 100 percent as compared to histopathologic diagnosis [30,31] . However, expertise with and access to MRI imaging of the small bowel is not widely available.

The relative merits of fistulography, CT, MRI, and ultrasonography in evaluating anal fistulas are discussed separately. (See "The role of imaging tests in the evaluation of anal abscesses and fistulas").

Scintigraphy — Scintigraphy with the 99mTc hexamethyl, propylene amine oxime (HMPAO)-labeled leukocyte scan (99mTc WBC scans) may provide a useful noninvasive diagnostic test to determine the extent and distribution of inflammation in children with IBD [32-35] . In one pediatric study, the findings on 99mTc WBC scan correlated with histologic examinations on recent colonoscopic and endoscopic biopsies in 128 of the 137 children [32] . Seven false-negative and two false-positive 99mTc WBC scan studies were noted, with a sensitivity of 90 percent, specificity of 97 percent, a positive predictive value of 97 percent, and negative predictive value of 93 percent (with a prevalence of disease 53 percent) [32] . Thus, scintigraphy may help identify which areas of the bowel are inflamed, and substantial inflammation of the small bowel is suggestive of Crohn's disease. However, because it does not provide information about type or degree of inflammation, it is not a substitute for thorough endoscopic evaluation.

LOCALIZATION — The location of the disease should be determined as accurately as possible. For UC, the disease involvement should be categorized as proctitis (rectal involvement limited to 15 cm or less), left-sided colitis, or pancolitis (extending past the splenic flexure). For CD, localizing disease means identifying whether the mouth, esophagus, stomach, small bowel, colon, or anus are involved. By defining the affected areas of the gastrointestinal tract, the clinician will be able to better target medical management appropriately.

IDENTIFICATION OF EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS — Extraintestinal conditions associated with CD may be identified on history or physical examination. These may involve the skin, joints, liver, eye, and (rarely) respiratory system (show table 4). These disorders appear idiosyncratically in some patients and not others, but are more often associated with colonic disease; they do not consistently correlate with the degree of intestinal inflammation.

Skin — Erythema nodosum (painful raised red lesions 1 to 3 cm in diameter, and seen most commonly on the shins) occurs at presentation in 5 to 10 percent of children and typically resolves rapidly when therapy of the inflammatory bowel disease is instituted. The differential diagnosis of conditions causing E. nodosum includes infections (eg, Group A Streptococcus, tuberculosis), medications (eg, penicillin, phenytoin), autoimmune disease (eg, rheumatoid arthritis, lupus), and malignancy.

Pyoderma gangrenosum, a severe ulcerating rash that responds to immunosuppression, is rare in children and is seen more often in patients with long-standing UC than in patients with CD. (See "Skin and eye manifestations of inflammatory bowel disease").

Granulomatous inflammation of other areas, including the lymph nodes, genitalia, and lungs [36] also may be seen in individuals with CD.

Eye — Episcleritis and uveitis are the most frequent eye manifestations of IBD in adults. Episcleritis/scleritis occurs in 2 to 5 percent of patients with IBD [37] . Affected patients may be asymptomatic or complain of burning and itching. Injection of the ciliary vessels and inflammation of the episcleral tissues are the prominent features on physical examination. Uveitis is less common than episcleritis, occurring in 0.5 to 3 percent of patients with IBD. However, its consequences often are more severe. The uveitis is frequently bilateral, posterior to the lens, insidious in onset, chronic in duration, and is more common in females than males [38] . (See "Skin and eye manifestations of inflammatory bowel disease").

Joints — Arthritis in CD typically is nonerosive and asymmetric, affects large joints, including the hips, knees, and wrists, and parallels the activity of the intestinal involvement [39,40] ; this occurs in 10 to 20 percent of

patients [41,42] . In contrast, axial skeletal involvement, in the form of ankylosing spondylitis and sacroiliac joint arthritis, may follow an independent course [14] . Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a rare complication of both CD and UC [43] . (See "Arthritis associated with gastrointestinal disease" and see "Evaluation and diagnosis of hematogenous osteomyelitis in children", section on Chronic recurrent multifocal osteomyelitis).

Liver — Nonspecific mild elevations of serum aminotransferases (AST, ALT) are common and often are caused by medications or hepatic steatosis [44] . Individuals with CD have an increased risk for cholelithiasis, but this is uncommon in UC [45,46] . Autoimmune hepatitis also may occur [47] . (See "Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease").

The most serious liver disease associated with IBD is primary sclerosing cholangitis (PSC), a condition causing inflammation and scarring of the bile ducts, which may lead to hepatic cirrhosis. PSC occurs in 2 to 4 percent of patients with UC, and a slightly smaller proportion of patients with Crohn's colitis [48] . Patients with PSC may present with fatigue, pruritus, and intermittent jaundice; colitis symptoms may be mild. Biochemical tests demonstrate an elevation of gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, and a less pronounced elevation of aminotransferases. Diagnosis is made by a combination of radiographic imaging (ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), and liver biopsy. Although no therapy has been definitively shown to alter the natural history of the disease, treatment with ursodeoxycholic acid results in improvement of laboratory markers of hepatic inflammation and cholestasis [49] . (See "Clinical manifestations and diagnosis of primary sclerosing cholangitis").

Other — Other complications of inflammatory bowel disease include micronutrient deficiencies (especially vitamin B12 deficiency in ileal CD), renal stones, and osteopenia. Rarely, granulomatous infiltration of the lungs and fibrosis may occur. (See "Nutritional considerations in inflammatory bowel disease" and see "Pulmonary complications of inflammatory bowel disease").

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS — In patients with suspected inflammatory bowel disease, a series of steps are taken to establish whether IBD is present, whether the disease is of the Crohn's versus ulcerative colitis subtype, and to identify the extent of involvement in the bowel and other organs.

- IBD should be considered in a child or adolescent presenting with loose stools or bloody diarrhea, abdominal pain, weight loss or growth failure, perianal disease, anemia, arthritis, or delayed onset of puberty (show table 1). Clinical features supportive of the diagnosis include abdominal tenderness, oral ulcers, or perianal disease. Laboratory testing often reveals anemia, hypoalbuminemia, and/or an elevated erythrocyte sedimentation rate; however, laboratory studies are normal in a significant number of children with IBD. (See "Clinical suspicion" above).

- In patients presenting with rectal bleeding, laboratory testing should be performed to exclude other illnesses. If diarrhea or loose stools are present, stool cultures should be performed to identify enteric pathogens. A vasculitic rash or arthralgia suggests the possibility of Henoch-Schönlein purpura. If stools are formed, other causes of rectal bleeding should be explored, including Meckel's diverticulum and anal fissures. (See "Exclusion of other illnesses" above).

- If the clinical presentation and/or initial laboratory testing support the diagnosis of IBD, further evaluation always should include an upper gastrointestinal series with small bowel follow-through (UGI/SBFT) and colonoscopy, with biopsies taken from the terminal ileum (if accessible) and from each segment of the colon for histopathologic examination. These studies usually are sufficient to confirm the diagnosis of IBD (show table 1). (See "Additional evaluation" above and see "Endoscopy and radiography" above).

- In patients with colitis, these tests also are used to differentiate between UC and Crohn's disease. Features diagnostic of Crohn's disease include evidence of small bowel involvement on UGI/SBFT,

or noncaseating granulomas on histopathologic examination (show table 3). Significant perianal disease also strongly supports the diagnosis of CD. Antibody tests for P-ANCA, ASCA, and anti-OmpC are frequently used to supplement the diagnostic evaluation, but do not reliably differentiate between the disease subtypes. (See "Differentiation between UC and CD" above).

- The location of the bowel disease is identified with the UGI/SBFT and colonoscopy. This information often supports the classification of the disease into CD or UC subtypes, and is often important in choosing types of therapy. (See "Localization" above, see "Ulcerative colitis in children and adolescents", and see "Overview of the management of Crohn's disease in children and adolescents").
- Extraintestinal manifestations of IBD may involve the skin, joints, liver, eye, bones, and (rarely) respiratory system (show table 4). (See "Identification of extraintestinal manifestations" above).

Evaluation of the child with suspected inflammatory bowel disease

History
Abdominal pain, appetite
Stool frequency, consistency, rectal bleeding, nocturnal diarrhea
Family history: affected members, familial growth patterns
Previous growth data
School attendance and daily activity
Psychosocial history including impact upon daily life of patient and parent(s)
Physical examination
Height, weight
Abdominal tenderness, mass
Rectal examination; perianal disease
Rash, arthritis, clubbing, oral lesions
Anthropometry/sexual maturity staging (Tanner stage)
Laboratory tests
CBC with differential count, platelets, ESR, C-reactive protein
Serum total protein, albumin
Stool guaiac, leukocytes, urine analysis
Stool bacterial culture, smears for ova and parasite, C. difficile toxin assay

Tuberculosis screening (PPD)
Additional tests as indicated, depending upon clinical findings: ANCA, ASCA, lactose/glucose breath-H2 test for lactose intolerance/bacterial overgrowth, 72-hour fecal fat quantitation, stool Alpha-1-antitrypsin. If poor nutrition suspected: serum iron, calcium, magnesium, folate, vitamins A, E, B12, zinc.
Radiographic studies
Upper GI and small bowel series
Additional tests as indicated, depending upon clinical findings: Bone age, abdominal plain films, MRI, fistulogram, ultrasound and CT scan with contrast medium, HMPAO-labeled white blood cell scan
Endoscopic studies
Colonoscopy (with ileoscopy) with biopsies
Upper endoscopic biopsies
ERCP (if sclerosing cholangitis suspected)

Modified with permission from: Shashidhar, H,Integlia, MJ, Grand, RJ. Clinical manifestations of pediatric inflammatory bowel disease. In: Inflammatory Bowel Disease, Kirsner,JB, (Ed), WB Saunders, Philadelphia 2000. Copyright ©2000Elsevier Science.

Presenting signs and symptoms in the patient with Crohn's disease

Intestinal
Growth failure/pubertal delay
Weight loss
Diarrhea
Abdominal pain
Abdominal mass
Rectal bleeding
Perianal fissures/fistulae
Extraintestinal
Arthritis/arthralgia
Erythema nodosum

Fever
Oral ulcers
Anemia
Clubbing
Oxalate kidney stones
Abnormal liver function tests
Eye inflammation (uveitis)

Differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease

	Ulcerative colitis	Crohn's disease
Clinical features		
Haematochezia	Common	Less common
Passage of mucus or pus	Common	Rare
Small-bowel disease	No (except backwash ileitis)	Yes
Can affect upper-gastrointestinal tract	No	Yes
Abdominal mass	Rare	Sometimes in right lower quadrant
Extraintestinal manifestations	Common	Common
Small-bowel obstruction	Rarely	Common
Colonic obstruction	Rarely	Common
Fistulas and perianal disease	No	Common
Biochemical features		
Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies	Common	Less common
Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies	Rarely	Common
Pathological features		

Transmural mucosal inflammation	No	Yes
Distorted crypt architecture	Yes	Yes
Cryptitis and crypt abscesses	Yes	Yes
Granulomas	No	Yes (seen in 25 to 40 percent of mucosal biopsies)
Fissures and skip lesions	Rarely	Common

This table describes typical features distinguishing between classic ulcerative colitis and Crohn's disease. On occasion, patients with ulcerative colitis may have "nonclassic" features, including gastritis and mild perianal disease, as discussed separately. *Adapted with permission from: Baumgert, DC, Sandborn, WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet 2007; 369:1641. Copyright ©2007 Elsevier.*

Lecture pour les curieux:

Investigational therapies in the medical management of Crohn's disease

INTRODUCTION — Crohn's disease is the focus of unprecedented interest for new potential therapeutics. Since the approval of infliximab for the treatment of Crohn's disease in 1998, CD has been viewed as an excellent proving ground for antiinflammatory biologics.

Despite increasing available therapies, the approved therapies have limited efficacy, and there continues to be concerns related to their safety. Thus, a large unmet need exists for the treatment of CD. Mesalamine, though used widely in Crohn's disease, has a minor role with little data supportive of a significant benefit, if any, for the treatment of CD. Corticosteroids, while clinically useful, do not completely control the disease in many patients and have no role for maintenance. While some patients respond to the available anti-TNF agent, many fail to respond or lose response over time. Thus, newer approaches are being evaluated.

The dramatic advances in mucosal immunology have revealed a broad set of new targets to resolve the inflammation and symptoms of the disease. The prevailing understanding of CD suggests that the intestinal inflammation is initiated by an aberrant innate immune response, which eventuates in a T-cell driven process, characterized by a T-helper cell 1 type cytokine profile. Many new treatments focus on inhibiting, suppressing or altering T-cell differentiation. With the identification of a T cell subset, Th17, which may be responsible for much of the inflammatory process and production of inflammatory cytokines, a new set of therapeutic antibodies are in early phase of testing. The importance of Treg (a T cell subset that regulates other T cells) has also opened other potential avenues for influencing activated T cells.

In addition to efforts to manipulate T cells, T cell products, or inflammatory pathways, other therapeutics are being investigated that take very different theoretical approaches. Examples include the administration or cytokines to stimulate innate immunity, the use of helminths to restore T cell regulation or the use of prebiotics, complex carbohydrates to alter the gut flora.

This topic review will discuss experimental treatments for Crohn's disease. None of the treatments that will be discussed is currently approved for routine clinical application. Furthermore, because many of these agents are in early stages of development, information regarding their efficacy and safety is derived largely from unpublished sources of data.

Conventional treatments for Crohn's disease (such as 6-mercaptopurine, azathioprine and infliximab) and an overview of the medical management of Crohn's disease are discussed in separate topic reviews. (See "Immunomodulator therapy in Crohn's disease", see "Infliximab in Crohn's disease", and see "Medical management of Crohn's disease in adults").

DRUGS THAT INHIBIT PROINFLAMMATORY CYTOKINES — Potential targets for the treatment of CD have proliferated tremendously in recent years. The intestinal mucosa persists in a state of controlled inflammation where proinflammatory cytokines (such as TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8, and IL-12) are counterbalanced by anti-inflammatory cytokines (such as IL-4, IL-10, IL-11 and IL-13). Because IBD represents a state of dysregulated inflammation, drugs that can augment the anti-inflammatory response have the potential to downregulate inflammation and thereby improve the disease. While the demarcation of Th1 and Th2 types of disease in humans is less clear than in murine models, Crohn's disease continues to be viewed as a Th1 disease, with interferon and IL-12 as dominant cytokines.

Anti-TNF therapy — Infliximab, a monoclonal antibody with high specificity for and affinity to tumor necrosis factor (TNF)-alpha, is highly effective in the treatment of patients with moderately to severely active Crohn's disease and patients with fistulizing Crohn's disease, who have had an inadequate response to conventional therapy. (See "Infliximab in Crohn's disease"). Adalimumab has been approved by the FDA for use in Crohn's disease. Other anti-TNF agents have been investigated. Except for issues of antigenicity, which will vary with each agent, these anti-TNF drugs will likely all share similar safety concerns as has been seen with infliximab, including the risk of infection, reactivation of tuberculosis, and lymphoma, among other adverse events.

CDP571 — CDP571 (Humicade) is a humanized, IgG4 monoclonal anti-TNF-alpha antibody [1] . Initial studies have shown mixed results [2-4] . This compound is not currently in active trials and further development is unlikely.

Etanercept — Etanercept (Enbrel) is an injectable TNF p75 receptor fusion protein that binds to and inactivates human TNF. It is currently used to treat rheumatoid arthritis. (See "Overview of biologic agents in the rheumatic diseases"). In a pilot study, the drug was associated with a reduction in disease activity in 6 of 10 patients with active Crohn's disease [5] . However, no benefit was observed in a subsequent placebo-controlled four-week trial [6] .

Onercept — Onercept is a recombinant form of the natural human soluble p55 TNF receptor. A clinical benefit was suggested in a pilot study involving 12 patients with active Crohn's disease [7] . However, a subsequent placebo controlled trial found no significant benefit for clinical response or induction of remission [8] .

Anti-interleukin 12 antibodies — Interleukin 12 has a central role in driving the inflammatory response mediated by type 1 helper cells. A placebo-controlled trial evaluated the efficacy of an antibody against interleukin-12 (ABT-874/J695) in 79 patients with active Crohn's disease [9] . Patients were randomly assigned to a seven week course of subcutaneous injections (1 or 3 mg per kg) or placebo. Seven weeks of uninterrupted treatment with the 3 mg dose was associated with a significantly higher rate of response than placebo (75 versus 25 percent). The differences were no longer significant at 18 weeks of follow-up. Adverse events were similar to placebo except for a higher rate of local reactions at the injection site in the active intervention arms.

Il-12 shares a common subunit, p40, with Il-23, a cytokine important in the activation of a T cell subset. While Il-12 is important in Th1 differentiation, Il-23 is central for the development of Th17 cells. Antibodies directed against Il-12 also bind to this shared subunit of Il-23, consequently inhibiting two important targets in T cell differentiation.

Another antibody directed against this shared subunit, CNTO 1275, was evaluated in a dose-finding study involving 131 patients [10] . A significant response was demonstrated among those who had previously responded to infliximab. Further studies of antibodies directed against Il-12 and Il-23 are anticipated in the near future.

Anti-interferon gamma antibodies — Interferon gamma is an important cytokine involved in cell-mediated immunity. (See "Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease"). A study evaluated the efficacy and safety of fontolizumab (Huzaf), a humanized anti-interferon gamma antibody in 133 patients with moderate or severe Crohn's disease [11] . Clinical improvement was observed in groups

receiving 4 or 10 mg/kg compared with placebo. Approximately one-half of patients in both groups were in remission by day 45 compared with only 14 percent of those receiving placebo, with a post-hoc analysis suggesting response most significant among those with a CRP> 10. The drug appeared to be well tolerated. Additional studies are ongoing.

Anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab) — As noted above, IL-6 is a proinflammatory cytokine. Thus, blockage of IL-6 activity has the potential to downregulate inflammation [12,13] . A humanized monoclonal antibody directed against the IL-6 receptor (tocilizumab, atlizumab, MRA) is in early clinical trials. An initial pilot study in patients with active Crohn's disease showed promising results with 80 percent (8 out of 10) responding at the full dose compared to 31 percent (4 out of 13) in the placebo group, although only two patients achieved remission [14] .

Anti-interleukin 18 antibodies — Interleukin 18 is involved in the TH1 immune response. Antibodies against interleukin 18 reduced the severity of colitis in animal models [15] . Clinical trials of a human anti IL-18 antibody or IL-18 binding protein are anticipated [16] .

Interleukin-10 — Interleukin (IL)-10 is a cytokine that has antiinflammatory and immunosuppressant properties. Endogenous expression of IL-10 is increased in inflamed mucosa from patients with inflammatory bowel disease [17] .

The efficacy of recombinant IL-10 in Crohn's disease was first demonstrated in a pilot study in which 46 patients with active, steroid-resistant Crohn's disease were randomized to varying doses of IL-10 or placebo administered once daily intravenously for seven consecutive days [18] . Following treatment, the average score on the Crohn's disease activity index was lower among patients receiving active treatment (179 versus 226), although results were not statistically significant.

The results of two larger, randomized controlled trials have been published:

- A multicenter, controlled dose finding study included 329 patients with active Crohn's disease refractory to conventional treatment who were randomized to IL-10 (varying doses given subcutaneously) or placebo for 28 days [19] . No significant differences in the induction of remission were observed between the groups. However, clinical improvement was observed more often in the group receiving 8 µg/kg of IL-10 compared to placebo (46 versus 27 percent). Treatment was well tolerated; a dose-dependent and fully reversible decrease in hemoglobin and platelet counts was observed.
- In another trial, 95 patients with active Crohn's disease who were not taking steroids or ASA drugs were randomized to varying doses of IL-10 or placebo for 28 days [20] . Remission was defined as a score on the Crohn's disease activity index of less than 150, with a decrease in baseline of at least 100 points, plus improvement or resolution on endoscopic appearance. Significantly more patients randomized to the 5 µg/kg per day dose (but not the other doses) achieved remission at the end of the study (24 versus 0 percent).

A strain of recombinant bacteria that secrete IL-10 and are capable of colonizing the intestinal tract have been developed. The bacteria suppressed colitis in animal models [21] . This approach presents an intriguing new method to deliver therapy directly to the intestinal mucosa and adds to the experience with other "probiotic" therapies. A pilot study in humans suggested a potential clinical benefit [22] . (See "Probiotics for gastrointestinal disease").

Interleukin-11 — Interleukin-11 is a cytokine of mesenchymal cell origin that has a potent thrombocytopoietic effect and also had an unanticipated benefit on colitis in experimental animal models, providing a rationale for its use in IBD [23,24] . A dose ranging study involving 76 humans with active Crohn's disease suggested that short-term treatment (three weeks) significantly improved clinical response compared to placebo [25] . A subsequent preliminary report from the same authors that included 148 patients with active Crohn's disease

found that treated patients were significantly more likely to be in remission by six weeks compared to placebo (37 versus 16 percent) [26] . By contrast, interleukin-11 was inferior to prednisolone in achieving induction of remission in a randomized controlled trial involving 51 patients [27] .

Miscellaneous agents

Fish oil — A variety of proinflammatory cytokines are synthesized from n-6 fatty acids. An approach to reducing cytokine activity is the administration of fish oil using n-3 fatty acids. A meta-analysis of four studies of fish oil (with a total of 166 patients) found a non-statistically significant benefit for maintaining remission (RR 0.64, 95% CI 0.4-1.03) [28] . Subgroup analysis revealed a statistically significant benefit for enteric-coated capsules. However, two subsequent high-quality placebo controlled trials (EPIC-1 and EPIC-2) involving a total of 783 patients with quiescent Crohn's disease found no benefit for prevention of relapse [29] . Thus, a benefit of fish oil in maintenance of remission of Crohn's disease appears to have been disproven.

Thalidomide — Thalidomide decreases production of proinflammatory cytokines including TNF-alpha and IL-12. It was banned after its use in pregnancy for hyperemesis was found to cause severe birth defects. However, the antiinflammatory effects of thalidomide have generated renewed interest in its use in a variety of conditions.

Its safety and efficacy in Crohn's disease were evaluated in two open label pilot trials [30,31] . The first enrolled 12 adult patients with Crohn's disease that was refractory to prednisone or who were intolerant of 6-mercaptopurine or azathioprine [30] . Patients were treated with thalidomide (50 or 100 mg) for 12 weeks. At the end of treatment, clinical response was observed in 70 percent of patients, with clinical remission in 20 percent. Steroids could be discontinued in 44 percent of patients. Toxicity included drowsiness, peripheral neuropathy, edema, and dermatitis.

In the second study, 22 patients with refractory Crohn's disease were treated with thalidomide (200 or 300 mg orally QHS) [31] . Fourteen patients completed 12 weeks of treatment, all of whom achieved a clinical response, including nine who achieved clinical remission. Five of six patients with fistulas had complete closure of all fistulas after 12 weeks of therapy. Six patients withdrew from the study within the first four weeks (two requiring surgery for refractory or worsening symptoms, and four others because of side effects or lack of perceived improvement).

Leflunomide — Leflunomide (Arava) is an isoxazole derivative approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). It is structurally unrelated to other known immunomodulatory drugs. (See "Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis"). Clinical improvement was noted in 8 of 12 patients who were intolerant of azathioprine or 6-MP suggesting that further study in controlled trials is warranted [32] .

Alequel — Alequel is an extract of autologous colonic proteins from patients with Crohn's disease. The rationale for its use is based upon observations in animal models of IBD in which feeding autologous proteins prevented colitis. A pilot controlled trial in humans suggested possible clinical benefits, but none of the endpoints reached statistical significance on an intention-to-treat analysis [33] .

DRUGS THAT INHIBIT LEUKOCYTE ADHESION — Adhesion molecules are involved in leukocyte migration and recruitment to sites of inflammation. Blockage of leukocyte migration has been proposed as a means of downregulating inflammation.

Antisense oligonucleotides — Antisense oligonucleotides are nucleic acid sequences that bind to RNA or DNA with a high degree of specificity, and can thereby block expression of a specific protein [34] . Antisense therapy is under investigation for a number of diseases including inflammatory bowel disease.

Intercellular adhesion molecule-1 — Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a transmembrane glycoprotein that has multiple functions involving propagation of inflammatory processes, and is upregulated in inflammatory bowel disease [35] . Initial results in human pilot studies using antisense therapy against ICAM-1 were equivocal [36,37] . Results of two subsequent placebo-controlled trials were negative [38] .

Anti-integrin antibodies — Alpha-4 integrins are involved in leukocyte migration across vascular endothelium [39] .

MLN-02 — MLN-02 is a recombinant humanized, anti-alpha4beta7 integrin monoclonal antibody, an integrin relatively specific to the gastrointestinal tract. This agent was effective in a study of ulcerative colitis. An initial controlled trial in Crohn's disease suggested a higher remission rate, although the results did not achieve statistical significance [40] . Further studies are anticipated for UC but development in Crohn's has not been planned at this point.

GROWTH HORMONE — A number or regulatory peptides (such as growth hormone, and insulin-like growth factor I) are involved in the control of intestinal permeability providing a rationale for clinical trials in Crohn's disease, which is associated with increased intestinal permeability.

One study included 37 patients with moderately to severely active Crohn's disease who were randomly assigned to receive growth hormone (5 mg per day subcutaneously for one week followed by a maintenance dose of 1.5 mg per day) or placebo [41] . All patients were also instructed to increase their dietary protein intake to at least 2 g per kilogram of body weight per day since protein enhances the synthesis of endogenous intestinal protein. After four months, the mean Crohn's Disease Activity Index decreased significantly more in patients receiving growth hormone (a decrease of 143 versus 19 points). Side effects included edema (observed in 10 patients) and headache (observed in five patients), which resolved within one month in most patients.

IMMUNOSTIMULATION — Inflammatory bowel disease-like conditions observed in patients with certain immunodeficiency states (such as chronic granulomatous disease, glycogen storage disease Ib and Chediak-Higashi syndrome) suggest that a defect in immunity may have a role in the pathogenesis of Crohn's disease [42] . These observations provided the rationale for clinical trials of human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in patients with Crohn's disease [43-46] .

An open-labeled trial of sargramostim (GM-CSF) in 15 patients found a response (>100 point decrease) of 80 percent (12 out of 15) and 53 percent remission (8 out of 15).

The largest controlled trial involving GM-CSF included 124 patients with moderate-to-severe active Crohn's disease who were randomly assigned to GM-CSF (6 microg/kg per day) or placebo for 56 days [45] . Antibiotics and aminosalicylates were allowed while immunosuppressants and glucocorticoids were prohibited. There was no significant difference in the rate of clinical response at the primary endpoint (defined by a decline of 70 points in the CDAI score). However, significantly more patients receiving GM-CSF improved compared to placebo at both the 100 point decrease in CDAI and at remission. After cessation of medication, the response continued for a mean of 10 weeks.

A study involving G-CSF included 20 patients with mucosal or fistulizing Crohn's disease who were treated with daily subcutaneous injections for 12 weeks [44] . Fifteen patients completed 8 weeks while 13 completed 12 weeks of therapy. At week 12, 11 patients (55 percent) had a decrease in the Crohn's Disease Activity Index by at least 70 points, while 25 percent achieved a sustained remission. Three of four patients with fistulae had a positive response. Adverse effects included bone pain, which was mostly mild and resolved with continued treatment. One patient required hospitalization with a viral-like syndrome of unclear relationship to treatment.

ANTITUBERCULOUS THERAPY — A number of observations have suggested a link between Crohn's disease and mycobacteria. It has been known for nearly a century that Crohn's disease resembles tuberculous gastroenteritis and is histopathologically similar to Johne's disease, an enteritis of ruminants caused by M. paratuberculosis [47] . In the late 1970s, Mycobacterium kansasii was cultured from the lymph nodes of a patient with Crohn's disease [48] . More recently, M. paratuberculosis DNA has been detected in Crohn's disease tissue using PCR and in situ hybridation techniques [49-53] , and antibodies to M. paratuberculosis have been detected in the serum of patients with Crohn's disease [49,54] . In one study, M. paratuberculosis was cultured from the blood of 14 of 28 patients with Crohn's disease compared with only two of nine patients with ulcerative colitis and none of 15 healthy controls [55] .

The above provided a rationale for controlled trials of antituberculous therapy in patients with Crohn's disease. Several such trials have been published in final or preliminary form [56-63] , while others are ongoing. A meta-analysis of seven trials concluded that treatment may be helpful (pooled odds ratio 1.36, 95 percent CI, 0.87 to 2.13) [64] . However, only a small number of patients had been studied. Furthermore, it is unclear whether the observed benefit was due to treatment of mycobacteria or to a nonspecific effect of the drugs, some of which have antibacterial effects on enteric flora. Another meta-analysis that included eight trials reached similar

conclusions [65] . A subsequent placebo-controlled trial involving 213 patients found no significant benefit at two years from combination therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine [66] . Despite these results, it remains unclear whether there are subsets of patients who might benefit from antituberculosis treatment. (See "Antibiotics for treatment of inflammatory bowel diseases").

PARASITES — Crohn's disease is relatively common in industrialized countries where colonization with intestinal helminths is uncommon. Helminths decrease immune responsiveness and reduce inflammation in animal models providing a rationale for trials in humans. Pilot open-label studies have suggested that ingestion of the ova of Trichuris suis improved symptoms in patients with Crohn's disease [67] . A pilot study suggested that another species, Necator americanus, may also be effective [68] . Controlled trials are anticipated in the near future but have been awaiting regulatory approval of governmental agencies in Europe and the United States.

BONE MARROW TRANSPLANTATION — Case series have documented remission in some patients with severe, refractory Crohn's disease who have undergone hematopoietic cell transplantation (HCT) [69-72] . These observations suggest that host immune dysregulation has a role in the pathogenesis of Crohn's disease and that it can potentially be corrected. Similar benefits of HCT have been described for other autoimmune diseases. A randomized trial has been underway but recruitment has been slow [73] .

STEM CELL THERAPY — A small pilot study of mesenchymal stem cells suggested a benefit in Crohn's disease, leading to the launch of multicenter, placebo-controlled studies. Larger trials in graft-versus-host disease have suggested a benefit, possibly due to reparative effects as well as immunomodulatory activity [74] .

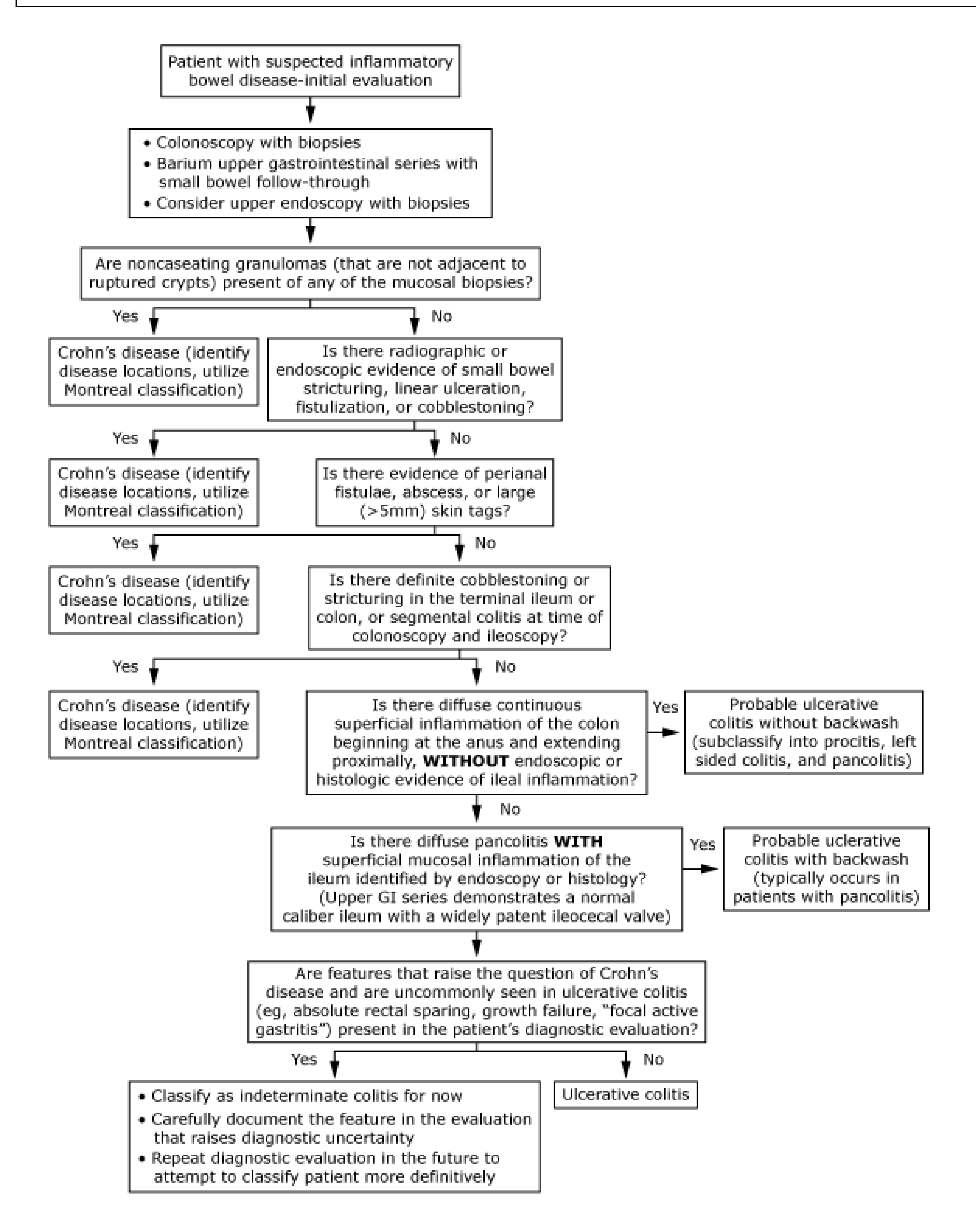
LEUKOPHERESIS — A variety of devices are being studied that remove a subset of leukocytes by passing a patients blood through these extracorporeal filters. The mechanism of action remains uncertain as does the benefit. Adacolumn has been most extensively studied mostly in ulcerative colitis and is approved for treatment of IBD in Japan. The studies have been open-labeled and while the results appear promising, sham-controlled studies, have been completed but the results are not yet available [75-77] .

EXTRACORPOREAL PHOTOPHERESIS — Extracorporeal photopheresis (ECP) (approved for cutaneous T-cell lymphoma) uses 8-methoxypsoralen to treat leukocytes, which when exposed to ultraviolet light extracorporeally, induces apoptosis. In a pilot Phase II study of 28 patients refractory to or intolerant of immunosuppressants and/or anti-TNF agents, 50 percent achieved a response (defined in this study as a decrease of 100 points in the Crohn's disease activity index) at three months [78] .

Probiotics — Probiotics, the use of live bacteria as a therapeutic agent, continues to have numerous advocates although demonstration of a clinical benefit in Crohn's disease has been lacking. (See "Probiotics for gastrointestinal disease"). Studies for the treatment of active disease as well as prevention of recurrence after an operation have been negative. It remains uncertain whether the dose is too low, the bacteria chosen are not optimal, or the overall approach is fundamentally flawed.

Prebiotics/Complex carbohydrates — A pilot study of complex carbohydrates, fructo-oligosaccharides (FOS), not digested in the small bowel and metabolized by colonic bacteria suggested a benefit in Crohn's disease. These complex starches, derived from plants such as artichoke, are the preferred fuel of certain potentially beneficial bacteria, Bifidobacteria in particular. This approach may be a more significant means of altering gut flora than can be achieved with probiotics alone. The study exploring this agent was a brief, three-week open-label study, but suggested a biochemical and clinical benefit in patients with active disease [79] . More extensive studies are underway.

Crohn's disease vs ulcerative colitis



Algorithm to assist clinicians in differentiating ulcerative colitis from Crohn's disease. In patients with suspected Crohn's disease, additional phenotyping may be performed using the Vienna or Montreal classification systems. The Vienna classification was described in 2000 (Gaschec, et al. Inflamm Bowel Dis 2000; 6:8-15). The Montreal classification is a modification of the Vienna system (Silverberg, et al. Can J Gastroenterol 2005; 19(SupplA):5-36) and is increasingly used in the literature. *Reproduced with permission from: North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Colitis Foundation of America, Bousvaros, A, et al. Differentiating ulcerative*

colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 44:653. Copyright ©2007 Lippincott Williams and Wilkins.

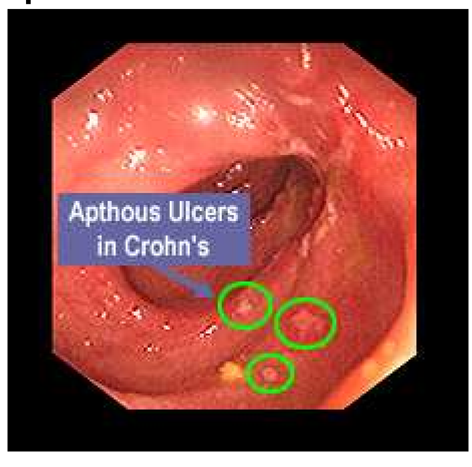
Crohn's disease



Barium x-ray demonstrating Crohn's disease. Note cobblestoning of the terminal ileum (arrow), narrow cecum, and separation of bowel loops. *Courtesy of Carlo Buonomo, MD.*

Aphthous ulcers Crohns Endosc

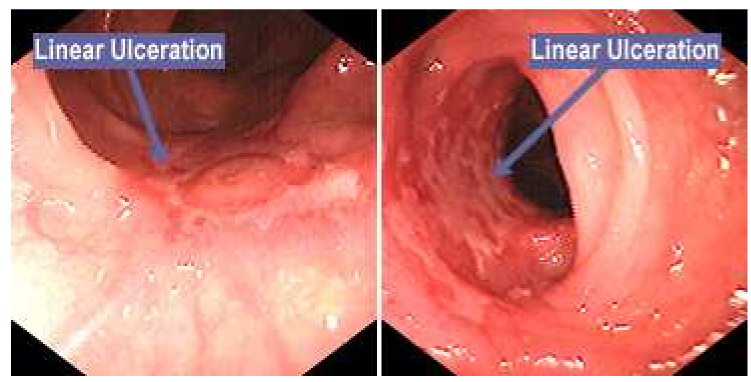
Apthous ulcers in crohn's disease



Lower endoscopy demonstrates small discreet apthous ulcers that are characteristic of early lesions in Crohn's disease. *Courtesy of James B McGee, MD.*

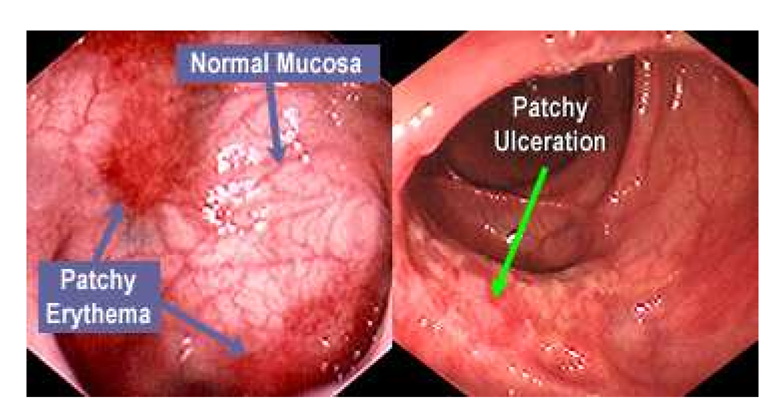
Linear ulcers Crohns Endosc

Linear ulcerations in Crohn's disease



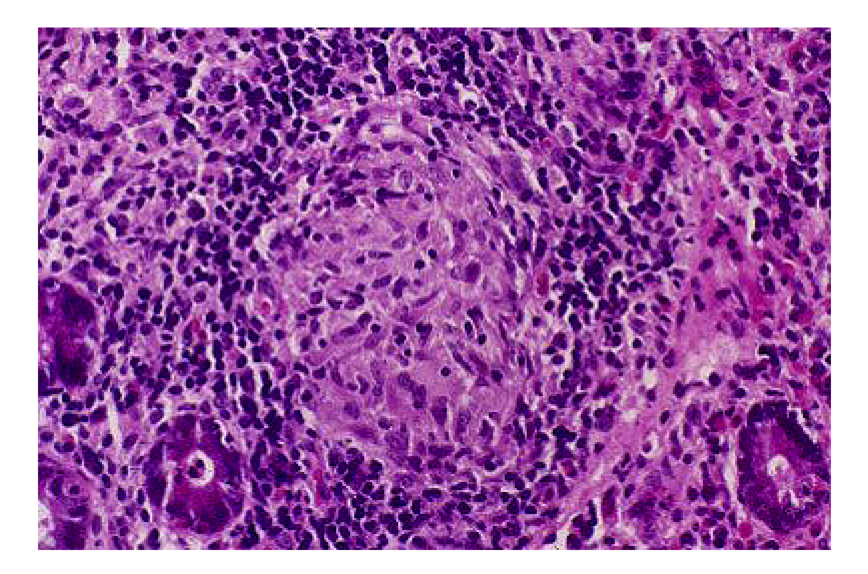
Lower endoscopy shows linear ulcers that can course for several centimeters along the longitudinal axis of the colon in Crohn's disease. *Courtesy of James B McGee, MD.*

Asymmetric distribution of lesions in Crohn's disease



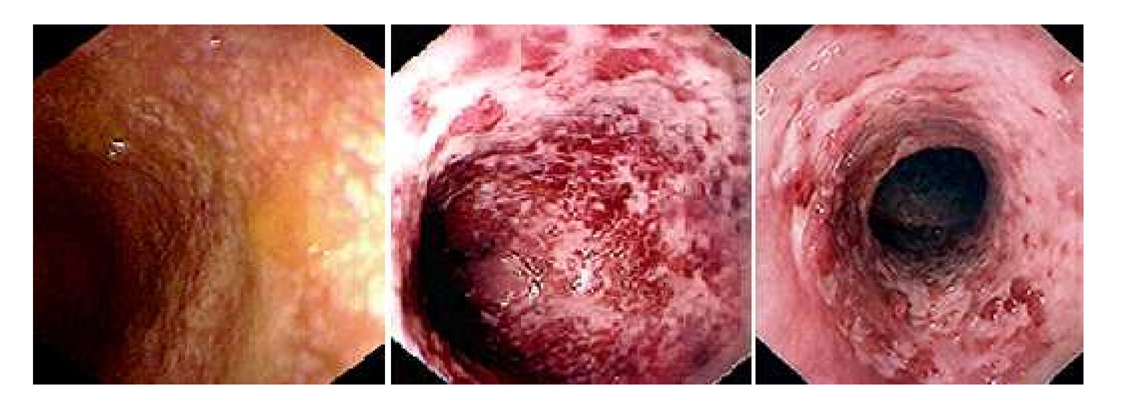
Lower endoscopy in Crohn's disease demonstrates the characteristic patchy erythema (left panel) and ulceration (right panel) that occur next to areas of normal mucosa. *Courtesy of James B McGee, MD.*

Crohn's disease



Granulomatous inflammation in a biopsy from a patient with Crohn's disease. *Courtesy of Jonathan Glickman, MD.*

Continuous involvement of ulcerative colitis



In contrast to Crohn's disease, lower endoscopy in ulcerative colitis shows continuous and circumferential involvement, with no normal areas of mucosa. *Courtesy of James B McGee, MD.*

Extraintestinal manifestations of IBD

Common extraintestinal manifestations
Musculoskeletal
Arthritis - colitic type, ankylosing spondylitis, isolated joint involvement
Hypertrophic osteoarthropathy - clubbing, periostitis, metastatic Crohn's disease
Miscellaneous - osteoporosis, aseptic necrosis, polymyositis
Skin and mouth
Reactive lesions - erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, aphthous ulcers, vesiculopustular eruption, necrotizing vasculitis
Specific lesions - fissures and fistulas, oral Crohn's disease, drug rashes
Nutritional deficiency - acrodermatitis enteropathica (Zn), purpura (vitamin C &K), glossitis (vitamin B), hair loss and brittle nail (protein)
Associated diseases - vitiligo, psoriasis, amyloidosis, epidermolysis bullosa acquisita
Hepatobiliary
Specific complications - primary sclerosing cholangitis and bile duct carcinoma
Associated inflammation - autoimmune chronic active hepatitis, pericholangitis, portal fibrosis and cirrhosis, granuloma in Crohn's disease

Metabolic - fatty liver, gallstones associated with ileal Crohn's disease
Ocular
Uveitis (iritis), episcleritis, scleromalacia, corneal ulcers, retinal vascular disease
Metabolic
Growth retardation in children and adolescents, delayed sexual maturation
Less common extraintestinal manifestations
Blood and vascular
Anemia due to iron, folate or B12 deficiency or autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenic purpura; leukocytosis and thrombocytosis; thrombophlebitis and thromboembolism, arteritis and arterial occlusion.
Renal and genitourinary tract
Urinary calculi (oxalate stones in ileal disease), local extension of Crohn's disease involving ureter or bladder, amyloidosis
Renal tubular damage with increased urinary excretion of various enzymes, eg, beta N-acetyl-D-glucosaminidase.
Neurological
Up to 3 percent of patients may have non-iatrogenic various neurologic involvements including peripheral neuropathy, myelopathy, myasthenia gravis, and cerebro vascular disorders. Incidence equal in both UC &CD usually five to six years after the onset of IBD and frequently associated with other extraintestinal manifestations.
Broncho pulmonary
Pulmonary fibrosis, vasculitis, bronchitis, acute laryngotracheitis. Abnormal pulmonary function tests, without clinical symptoms, are common in up to 50 percent of cases.
Cardiac
Pericarditis, myocarditis and heart block - UC>CD
Pericarditis may also occur from sulfasalazine/5ASA
Pancreas
Acute pancreatitis - CD>UC: risk factors include 6 mercaptopurine and 5 amino salicylate therapy, duodenal Crohn's disease

Reproduced with permission from: Das, KM, Dig Dis Sci 1999; 44:8.

Dysrégulations immunitaires et maladies inflammatoires du tube digestif

- Concept de GALT ou "gut associated lymphoïd tissue"
- Dans CU ou UC: Anticorps P-ANCA (antinuclear cytoplasmic antibody)
- Dans Crohn ou CD: Anticorps ASCA (antisaccharomyces cerevisae antibody)
- Mucus anormal
- Sécrétions anormales de produits inflammatoires
- Présence de récepteurs épithéliaux anormaux
- Exagération du "homing" et de la diapédèse

Prof O Battisti, atteintes hépatiques, maladies inflammatoires digestives 17

La maladie de Crohn

- Incidence: 5-10/100000, en croissance
- 25 % des cas > 18 ans
- Facteurs génétiques
- Autres facteurs: antigénicité de microbes, de nutriments, du tabac
- Les symptômes sont digestifs dans 80% des cas (lésions orales et périanales), et extradigestifs (dans 20 % des cas (lésions cutanées, lésions oculaires, lésions articulaires)
- Segments concernés = tous sont possibles:
- Côlon + iléon: 40-50 % des cas
- Iléon terminal: 20-30 % des cas
- Côlon: 20 % des cas

Prof O Battisti, atteintes hépatiques, maladies inflammatoires digestives 19

La colite ulcéro-hémorragique

- Moins inflammatoire que le Crohn;
- Atteinte uniquement du côlon → plus de pertes sanglantes dans les selles (diagnostic différentiel avec une colite infectieuse et un polype)
- Ne s'accompagne pas d'une pancréatite et de lésions périanales
- Les manifestations extradigestives sont moins retrouvées

Prof O Battisti, atteintes hépatiques, maladies inflammatoires digestives 20

Traitements non médicamenteux

- Aspects nutritionnels: bilan, attention aux apports énergétiques et aux apports vitaminiques (surtout les liposolubles)
- Intérêt des AGLC ou LCPUFA (acides gras à longues chaînes)

Prof O Battisti, atteintes hépatiques, maladies inflammatoires digestives 23

Overview of the causes of chronic diarrhea in children

INTRODUCTION — The major causes and the prevalence of chronic diarrhea differ between developed and developing countries. In the developing world, chronic diarrhea is typically associated with serial enteric infections and malnutrition; it is manifested by a chronic enteropathy, with impaired mucosal healing and diminished digestive and absorptive capacity [1] .

In developed countries, children are less likely to be exposed to serial enteric infections and malnutrition. In these populations, chronic diarrhea is more likely to be caused by underlying disease causing malabsorption or maldigestion [2-5] . However, enteric infections (particularly in immunocompromised patients), malnutrition, and dietary factors (eg, excessive consumption of juice), play a role in some cases.

The difference in pathophysiology underlying most cases of chronic diarrhea in developing countries as compared to those in developed countries calls for different approaches to diagnosis and management in the two settings. The diagnosis and treatment of chronic diarrhea in developing countries is discussed separately. (See "Persistent diarrhea in children in developing countries").

The pathophysiology and management of diarrheal diseases in developed countries will be reviewed here. The approach to diagnosing the cause of these diarrheal diseases is discussed separately. (See "Approach to the diagnosis of chronic diarrhea in children in developed countries").

DEFINITION — Chronic diarrhea is defined as stool volume of more than 10 grams/kg/day in infants and toddlers, or more than 200 grams/day in older children for more than 14 days [6] . This typically translates to persistent loose or watery stools occurring at least three times a day, where the change in stool consistency is more important than stool frequency [7] . Some authors make a distinction between chronic diarrhea, which they define as having a gradual onset, from persistent diarrhea, which they define as having a sudden onset. However, it is frequently difficult to identify the time of onset of the diarrhea and delineation of the two entities can be problematic. Consequently, for the purposes of this review we will not differentiate between persistent and chronic diarrhea.

PREVALANCE AND MORBIDITY — Chronic diarrhea is a common condition. According to one review, diarrhea lasting more than two to four weeks occurs in up to 3 to 5 percent of the population worldwide [8] . It is generally more frequent in males, with a male-to-female ratio of 1.2 to 2.6:1 in the age range of 6 to 24 months [9-11] .

In the developed world, the prevalence of chronic diarrhea is substantially lower. In the United States, there is approximately one case of persistent diarrhea per five person-years in infants and young children [12] . Most of these cases are self-limited, with fewer than 28 percent of cases presenting for medical care. Fewer than 100 per 10,000 children are hospitalized in the United States for diarrheal disease, and this figure includes many cases of acute diarrhea [13] .

PATHOPHYSIOLOGY — The basic pathophysiology of all diarrheas is incomplete absorption of water from the intestinal lumen either because of a reduced rate of net water absorption (related to impaired electrolyte absorption or excessive electrolyte secretion) or because of osmotic retention of water in the lumen. Reduction of net water absorption by as little as one percent may be sufficient to cause diarrhea. Consequently, even relatively modest compromise of absorptive function can lead to loose stools [14] , and many conditions can be associated with diarrhea, the frequencies and characteristics of which vary depending on age and socioeconomic status (show table).

In developed countries, noninfectious causes of diarrhea share a higher proportion in the etiology of chronic diarrhea. Consequently, a wide variety of etiologies should be considered, including functional and infectious causes but also heritable disorders of immune regulation, macronutrient digestion, mucosal barrier function, and transport [2] .

FUNCTIONAL DIARRHEA — Functional diarrhea is defined as the painless passage of three or more large, unformed stools during waking hours for four or more weeks, with onset in infancy or the preschool years, and without failure to thrive or a specific definable cause [15] . This common, benign disorder has also been termed chronic nonspecific diarrhea of childhood or toddler's diarrhea.

Children with functional diarrhea usually pass stools only during waking hours. Early morning stools typically are large and semi-formed, then stools become progressively looser as the day progresses [16] . Virtually all children develop normal bowel patterns by four years of age. In some cases, the diarrhea is associated with excessive intake of fruit juice, sorbitol, or other osmotically active carbohydrates, and will improve when the intake of these foods is moderated. Other than this precaution, restrictions to the diet or other interventions are not necessary or helpful. In particular, restriction of dietary fat may be counter-productive [16,17] .

If the evaluation suggests functional diarrhea, we suggest trials of the following dietary changes:

- Reduce or eliminate fruit juice or other osmotically active carbohydrates. Apple, prune, and pear juice contain sorbitol and have a particularly high osmotic load.
- Liberalize the fat content of the diet to 35 to 50 percent of total calories.

Other than these two measures, alterations in diet are not helpful and are sometimes counter-productive.

INFECTIOUS CAUSES

Postenteritis syndrome — Most enteric infections in otherwise healthy children resolve within 14 days and do not develop into a chronic diarrheal illness. However, in a minority of patients, an acute gastroenteritis can trigger persistent diarrhea by causing mucosal damage to the small intestine, termed a "postenteritis syndrome" [7,12,18,19] . The mechanisms underlying this syndrome are not fully understood. Contrary to previous hypotheses, sensitization to food antigens and secondary disaccharidase deficiency, including lactase deficiency (causing lactose intolerance), are uncommon [7,20] . Therefore, international guidelines discourage the use of hypoallergenic or diluted milk formulas during acute gastroenteritis [21-23] . Recurrent or sequential enteric infections may be responsible for some of these cases.

In some cases, treatment with probiotic bacteria may facilitate recovery from postenteritis syndrome [24,25] . (See "Probiotics for gastrointestinal disease").

Bacteria — In immunocompromised patients, common infectious causes of acute diarrhea, such as Campylobacter or Salmonella, can cause persistent diarrhea. Chronic infections with these pathogens are uncommon in immunocompetent hosts. Bacterial cultures should be part of the initial diagnostic evaluation for all patients if the stool contains blood, or for immunocompromised patients regardless of fecal blood. (See "Approach to lower gastrointestinal bleeding in children", and see "Clinical manifestations and diagnosis of Shigella infection in children").

In children recently treated with antibiotics, Clostridium difficile may cause a colitis characterized by "pseudomembrane" formation. The enzyme immunoassay available in most laboratories detects C. difficile toxins A and B with high specificity but only moderate sensitivity. (See "Clinical manifestations and diagnosis of Clostridium difficile infection").

Enterotoxigenic strains of Staphylococcus aureus typically cause acute gastrointestinal symptoms in children or adults, due to the effects of ingested pre-formed toxin produced in contaminated food. However, in two case reports, enteric infections with these strains were associated with chronic diarrhea and an enteropathy in neonates [26] . This raises the possibility that these strains might cause disease by chronic colonization of the neonatal gut, but the case reports do not establish causality.

Parasites — Intestinal parasites are an uncommon cause of chronic diarrhea in developed countries, except among individuals with an immunodeficiency. Specific antigen assays for Giardia and examination from the stool for parasites is imperative for children with known immunodeficiencies or with a history of travel to endemic areas. These tests are also an appropriate step in the evaluation of immunocompetent children if initial

testing fails to determine a cause of the chronic diarrhea. (See "Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of giardiasis").

When a specific parasite is identified, treatment with specific medications is generally indicated, although the organism may not always be the cause of the diarrhea [27] . Empiric therapy for enteric pathogens is generally not advisable, except in cases with special characteristics in developing countries. (See "Antiprotozoal therapies", see "Anthelminthic therapies" and see "Persistent diarrhea in children in developing countries").

Syndromic persistent diarrhea — Occasionally children in developed countries will develop a pattern in which enteric infection triggers a cycle of undernutrition, immune compromise and reinfection, resembling the syndromic persistent diarrhea that is more commonly seen in developing countries [28-32] . This pattern is uncommon in developed countries except in children with an underlying immunodeficiency. (See "Persistent diarrhea in children in developing countries").

IMMUNE DEFICIENCY — Chronic diarrhea may present as a complication of a known immune deficiency such as HIV disease. In this case, the evaluation should focus on potential infectious causes of the diarrhea, particularly parasites and opportunistic infections such as Cryptosporidium, Isospora, and Cyclospora [7,33] . These children also are at risk for persistent infection pathogens that typically cause acute diarrheas, such as rotavirus [34] . (See "Evaluation of the HIV-infected patient with diarrhea" and see "Natural history and classification of pediatric HIV infection").

Chronic diarrhea also may be a presenting symptom of immune deficiency in a child. When a patient is infected with an unusual pathogen, or has multiple or recurrent infections of the gastrointestinal tract or elsewhere, further evaluation for immune deficiency is required. (See "Approach to the child with recurrent infections" and see "Primary humoral immune deficiencies: An overview").

ABNORMAL IMMUNE RESPONSE

Celiac disease — Celiac disease (also known as gluten-sensitive enteropathy or nontropical sprue) is an immune-mediated inflammation of the small intestine caused by sensitivity to dietary gluten and related proteins in genetically sensitive individuals. The disorder is common, occurring in 0.5 to 1 percent of the general population in most countries. Celiac disease often presents as chronic diarrhea, with or without malnutrition, during late infancy or early childhood.

The clinical presentation, diagnosis, and management of celiac disease are discussed separately. (See "Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children" and see "Management of celiac disease in children").

Inflammatory bowel disease — Ulcerative colitis and Crohn's disease are idiopathic chronic inflammatory diseases of the bowel. These disorders typically present with gradual onset of chronic diarrhea, with or without blood, from mid-childhood through adulthood. (See "Diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents").

Allergic enteropathy — An abnormal immune response to food proteins can cause a proctitis/colitis or an enteropathy. The former tends to present as bloody diarrhea and is frequently triggered by cow's milk protein in infants. The latter presents as nonbloody diarrhea and/or failure to thrive. (See "Dietary protein-induced proctitis/colitis, enteropathy, and enterocolitis of infancy").

Eosinophilic gastroenteritis — This is an incompletely understood disorder that is sometimes but not always associated with an identifiable dietary antigen. Approximately one-half of patients have allergic disease, such as asthma, defined food sensitivities, eczema, or rhinitis; some patients have elevated serum IgE levels; rare patients have IgE antibodies directed against specific foods. (See "Eosinophilic gastroenteritis").

Autoimmune enteropathy — This is a very rare disorder presenting as severe diarrhea during infancy or toddlerhood, with antienterocyte antibodies. It may be isolated, or may occur in association with diabetes mellitus as part of the IPEX syndrome (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy and Enteropathy, X-linked). Specific therapy with immunosuppressive drugs should be considered; azathioprine, cyclosporine, and tacrolimus have been used with some success [5,35-37] . The prognosis for IPEX is poor, but hematopoietic stem cell transplantation has been successful [38] .

Collagenous colitis — This rare form of colitis usually occurs in middle-aged patients but has been reported in a few children [39-41] . Most patients have chronic but intermittent symptoms of watery diarrhea. The colon appears normal by colonoscopy or barium enema. The diagnosis is established by biopsy of the colonic mucosa, which reveals colitis, characterized by a thickened subepithelial collagenous band in the colonic mucosa, but not mucosal ulcerations. The pathogenesis of the disorder has not been established. (See "Lymphocytic and collagenous colitis (microscopic colitis)").

MALDIGESTION OF FAT

Cystic fibrosis — Cystic fibrosis is the most common cause of pancreatic exocrine insufficiency in children. The disease may present at birth with meconium ileus, or may be suggested later by gastrointestinal symptoms of fat malabsorption, failure to thrive, rectal prolapse (particularly in the setting of diarrhea) or pulmonary symptoms. (See "Clinical manifestations and diagnosis of cystic fibrosis").

Other causes of pancreatic insufficiency — Other causes of pancreatic exocrine insufficiency include Shwachman-Diamond syndrome (associated with bone marrow failure and skeletal abnormalities), and two rare disorders, Pearson syndrome and Johanson-Blizzard syndrome. (See "Shwachman-Diamond syndrome").

GASTROINTESTINAL PROTEIN LOSS — Signs and symptoms of gastrointestinal protein loss include hypoalbuminemia and reduced concentrations of serum immune globulins. When severe, clinically evident edema is present. (See "Protein-losing gastroenteropathy").

Mucosal disease — Many diseases affecting the intestinal mucosa may cause excessive loss of protein through the gastrointestinal tract. Protein losses may be caused by inflammatory exudation through mucosal erosions (eg, inflammatory bowel disease), or to increased mucosal permeability without erosions (eg, celiac disease). In most such cases the protein losses will be accompanied by other signs and symptoms pointing to the cause of the diarrhea.

Lymphatic obstruction — Obstruction of the intestinal lymphatics impairs lymph flow and increases pressure in the intestinal lymphatics. This leads to leakage of lymph into the intestinal lumen, reduced recirculation of intestinal lymphocytes into the peripheral circulation, and decreased absorption of fat-soluble vitamins. (See "Protein-losing gastroenteropathy").

Primary intestinal lymphangiectasia is characterized by diffuse or localized ectasia of enteric lymphatics. The disease primarily affects children and young adults; the mean age of onset is approximately 11 years.

Secondary intestinal lymphangiectasia may be caused by cardiac diseases, and chemotherapeutic, infectious, or toxic substances that are associated with inflammatory processes that cause retroperitoneal lymph node enlargement, portal hypertension or hepatic venous outflow obstruction.

BOWEL OBSTRUCTION OR DYSMOTILITY — Partial bowel obstruction or dysmotility may present with diarrhea.

Hirschsprung's disease — This disorder may present with dysmotility and diarrhea, and may progress to life-threatening toxic megacolon. Infants presenting with a history suggestive of Hirschsprung's disease should be evaluated promptly with abdominal plain films, followed by barium contrast studies and/or rectal suction biopsies. (See "Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease)").

Intestinal pseudoobstruction — This disorder of intestinal motility typically presents with constipation, but patients also may have periods of diarrhea, particularly if bacterial overgrowth supervenes. (See "Constipation in children: etiology and diagnosis", section on Other causes and see "Chronic intestinal pseudo-obstruction").

CONGENITAL DIARRHEAS — Congenital secretory diarrheas are very rare and are characterized by profuse watery diarrhea beginning at birth, which persists during fasting. The diarrhea is so watery that it may be mistaken for urine in the diaper [42] . These include congenital chloride diarrhea (CCD) [43] , congenital sodium diarrhea (CSD) [42,44] , and microvillus atrophy/microvillus inclusion disease (MID).

If these diseases are suspected, stool electrolytes should be measured. In congenital chloride diarrhea, the fecal chloride concentration exceeds the concentration of cations [43,45] . In CSD, the stool is alkaline and fecal sodium concentrations are high; metabolic acidosis and hyponatremia typically are present [44,45] . Mucosal biopsies should be taken, and are normal in CCD and CSD. Electron microscopy reveals characteristic microvillus inclusions in MID [46] .

Other, poorly defined rare forms of congenital diarrheas exist for which genetic investigations may reveal the etiology. A good example for this is the recently characterized form of congenital malabsorptive diarrhea resulting from neurogenin-3 (NEUROG3) mutations [47] .

NEUROENDOCRINE TUMORS — Neuroendocrine tumors affecting the gastrointestinal tract are rare in children, and tend to cause a secretory diarrhea.

Gastrinoma — In this syndrome, also known as Zollinger-Ellison syndrome, unregulated secretion of gastrin causes hypersecretion of gastric acid, with consequent peptic ulcer disease and chronic diarrhea. Fewer than 5 percent of patients present during adolescence [48] . The disorder may be suspected in a patient presenting with unexplained peptic ulcer disease and/or with a secretory diarrhea and fat malabsorption. Fasting serum gastrin levels are elevated 5 to 10 fold. (See "Clinical manifestations and diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma)").

VIPoma — Unregulated hypersecretion of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) causes watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria. VIPomas are very rare in children, but may occur as ganglioneuromas and ganglioneuroblastomas in the sympathetic ganglia and in the adrenal glands (rather than in the pancreas where they are often found in adults). (See "The VIPoma syndrome").

Mastocytosis — In children, this disorder usually takes the form of cutaneous mastocytosis, consisting only of the skin lesions of urticaria pigmentosa, and is often self-limited [49] . A few children, particularly those presenting after 2 years of age, have systemic mastocytosis, which may include histamine-induced gastric hypersecretion and chronic diarrhea. (See "Clinical manifestations, classification, and pathogenesis of mastocytosis (cutaneous and systemic)").

FACTITIOUS DIARRHEA — Factitious diarrhea may be characterized by a true increase in stool volume, which is self-induced (eg, laxative abuse), or the creation of an apparent increase in stool volume by the addition of various substances to the stool (eg, water or urine). Diagnosing factitious diarrhea is often difficult and requires alertness to this possibility, exclusion of other diseases, and may be aided by specific testing. (See "Factitious diarrhea" and see "Approach to the diagnosis of chronic diarrhea in children in developed countries", section on Laboratory testing).

SUMMARY

- A practical definition of chronic diarrhea is the passage of loose or watery stools at least three times a day for more than two weeks. (See "Definition" above).
- The causes of chronic diarrhea in children are diverse, including functional and infectious causes and also heritable disorders of immune regulation, macronutrient digestion, mucosal barrier function, and transport (show table). (See "Pathophysiology" above).
- In developed countries, functional diarrhea accounts for a high proportion of chronic diarrheas in children. This tends to occur in otherwise healthy children, with onset in late infancy or the preschool years, and is self-limited. (See "Functional diarrhea" above).
- Celiac disease is also a relatively common cause of chronic diarrhea and can present with a wide range of symptom severity. (See "Celiac disease" above and see "Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children").

- In developing countries, chronic diarrhea typically involves infectious triggers and malnutrition, and is termed syndromic persistent diarrhea. (See "Syndromic persistent diarrhea" above and see "Persistent diarrhea in children in developing countries").

Causes of chronic diarrhea in children

Functional diarrhea (chronic nonspecific diarrhea)
Excessive intake of juice/osmotically active carbohydrates
Inadequate dietary fat
Idiopathic
Enteric infection
Parasites
Giardia lamblia
Cryptosporidia parvum
Cyclospora cayetanensis
Isospora belli
Microsporidia
Entamoeba histolytica
Strongyloides, Ascaris, Tricuris spesies
Bacteria
Enteroaggregative E. coli (EAggEC)
Enteropathogenic E. coli (EPEC)
Enterotoxigenic E. coli (ETEC)
Enteroadherent E. coli (EAEC)
Mycobacterium avium complex
Mycobacterium tuberculosis
Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter
Viruses
Cytomegalovirus

Rotavirus
Enteric adenovirus
Astrovirus
Torovirus
Human Immunodeficiency Virus (HIV)
Syndromic persistent diarrhea (common in developing countries)
Associated with malnutrition
Immune deficiency
Primary immune deficiencies
Secondary immune deficiencies (HIV)
Abnormal immune response
Celiac disease
Food allergic enteropathy (dietary protein-induced enteropathy)
Autoimmune disorders
Autoimmune enteropathy (including IPEX)
Graft vs Host disease
Inflammatory bowel disease (more common in developed countries)
Ulcerative Colitis
Crohn's disease
Protein losing gastroenteropathy
Lymphangiectasia (primary or secondary)
Other diseases affecting the gastrointestinal mucosa
Congenital persistent diarrhea (rare)
Microvillus inclusion disease
Tufting enteropathy
Congenital chloride diarrhea

Congenital disaccharidase (sucrase-isomaltase, etc.) deficiencies
Congenital bile acid malabsorption
Neuroendocrine tumors
Gastrinoma (Zollinger-Ellison syndrome)
VIPoma (Verner-Morrison syndrome)
Mastocytosis
Factitious diarrhea
Laxative abuse
Manipulation of stool samples

LES HEPATITES : état global du problème

→ L'hépatite A peut causer des hépatites fulminantes et le décès. La vaccination est recommandée pour les drogués, homosexuels et les patients porteurs d'hépatopathie chronique. Une prophylaxie secondaire est préconisée pour les membres de la famille d'un patient atteint.

→ Pour ce qui concerne l'hépatite B, la vaccination universelle est maintenant largement appliquée. Des échecs de vaccination s'observent cependant chez les prématurés de petit poids, chez les patients infectés in utero. Le taux de non réponse augmente à l'âge adulte. Les porteurs chroniques du virus peuvent progresser vers la cirrhose et l'hépatocarcinome (ce risque atteignant 50% pour les hommes infectés dès la naissance). La consommation d'alcool doit être évitée. L'interféron est susceptible de tripler le taux de séroconversion HBe et de décupler le taux de séroconversion HBs, raccourcissant la durée d'évolution, et théoriquement le risque d'évolution défavorable. Cependant, des virus pré-core mutants peuvent être sélectionnés par la pression immunitaire après séroconversion, tant naturelle qu'induite par interféron. De même, la Lamivudine quadruple le taux d'élimination de l'antigène e chez l'adulte. Les variants YMDD apparaissent chez 15% des patients traités par lamivudine après un an.

→ L'hépatite C quant à elle est principalement acquise chez l'enfant par transmission verticale, le risque étant lié à la présence du génome viral circulant chez la mère, et à la charge virale au moment de l'accouchement. Le risque est plus élevé si la mère est également HIV positive, et qui plus est si l'enfant est lui même co-infecté par ce virus.
Le traitement par interféron seul a une efficacité limitée, et l'on préconise actuellement des traitements combinés avec la Ribavirine , dont le taux de succès atteint 30% à 40%. Ce traitement n'est à envisager qu'en cas d'anomalies enzymatiques et histologiques, avec réplication virale active.

LES HEPATITES : état plus précis du problème

HEPATITE A

Cette maladie peut maintenant être prévenue, bien que la vaccination universelle ne soit pas actuellement recommandée. En raison du taux bas de séroprotection dans les populations des pays industrialisés , celles ci deviennent plus vulnérables aux épidémies. Dans notre pays, la prévalence de la séroprotection est de 5,4% dans le groupe d'enfants de 0 à 14 ans, 17.5% entre 15 et 24 ans, 31.7% entre 25et 34 ans, 60.8% entre 35 et 44 ans, 73.4% entre 45 et 54 ans, 84% entre 55 et 64 ans et 83.2% chez les séniors. A côté de la transmission de personne à personne, ce virus très résistant peut persister des mois dans le milieu environnant, et donc être à la source de contamination durables. De la nourriture ou du matériel contaminé peuvent être la source de larges épidémies, parfois disséminées sur plusieurs régions : c'est ainsi que des fraises congelées contaminées ont été à l'origine d'une épidémie s'étendant sur plusieurs états d'Amérique du nord . Les drogués, les homosexuels sont également des groupes à risque.
Sa réputation de bénignité tient au caractère fréquemment a- ou peu

symptomatique lorsqu'elle est contractée en bas âge : néanmoins, le médecin ne doit pas perdre de vue que les formes symptomatiques peuvent se compliquer d'évolution bi-phasiques et/ou fulminantes, entraînant le décès si la situation est méconnue et le patient référé trop tard pour transplantation.
L'hépatite A pourrait également être un risque particulier pour les patients souffrant d'autres hépatopathies chroniques. Sept sur dix-sept porteurs chroniques du virus C suivi prospectivement ont développé une hépatite fulminante 6. La vaccination des patients atteints d'hépatopathie chronique est souhaitable, avec des taux de réponse de 73 à 83% 7. Trop souvent, l'hépatite A a la réputation d'être nécessairement bénigne, et le risque potentiel d'évolution défavorable vers l'hépatite fulminante ou le décès est méconnu 3,8 . En cas de persistance de l'ictère, il y a lieu de suivre les fonctions de synthèse (quick ou INR) et d'être attentif aux signes d'encéphalopathie. Dans une étude sentinelle américaine, 13% des patients atteints d'hépatite A ont dû être hospitalisés et 0.2% sont décédés . Le risque de décès et d'hépatite fulminante est plus élevé avant 5 ans et après 50 ans (2.7%) .
Le vaccin de l'hépatite A a démontré son efficacité en prophylaxie secondaire : donné aux contacts familiaux dans les 8 jours des symptômes, le vaccin réduit l'incidence d'infection de 13.3% à 2.8%. Il est calculé que la vaccination de 18 contacts familiaux permet de prévenir un cas secondaire.
Le vaccin combiné A et B se donne selon le schéma 0-1-6 mois , avec un taux de réponse de 98.8% (anti HBV) et 100 % (anti HAV) dès la seconde dose .

HEPATITE B

Incidence- fréquence-modes de contamination

L'hépatite B peut être aigue ou chronique, et cette dernière forme peut évoluer pendant plusieurs décennies, ce qui explique l'immense réservoir humain pour ce virus. L'OMS estime à environ 400 millions le nombre de porteurs chroniques du virus VHB. En Belgique, un peu moins de 1% de la population est porteur chronique, et 6à7% de la population a été en contact avec le virus. Il s'agit de la première des maladies sexuellement transmissibles. Les enfants sont quant à eux contaminés à la naissance, le risque atteignant 90% s'ils naissent d'une mère HBe ag+ et HBs ag +. Il est de 20% si la mère a déjà éliminé l'HBe ag et est uniquement HBs ag + .
Lorsque la contamination a lieu à la naissance, 90% des enfants développeront une forme chronique. Si la contamination a lieu plus tard dans la vie, adolescence, âge adulte), 90% des hépatites B évoluent sur un mode aigü, et 10% passent à la chronicité.

MODES DE TRANSMISSION DE L'HEPATITE B

Materno infantile: 90% si mère HBe et HBs ag + ; 20% si mère uniquement HBs ag +

Sexuelle: adolescents, jeunes adultes, rapports non protégés

Piqûres: drogués, personnel soignant, pearcing, tatouages, "frères de sang" (Scoutisme !!!)...

Transfusion sanguine: risque résiduel réel, vu l'acceptation de donneurs HBc ac +

Horizontale: Promiscuité, lésions cutanées, parasitoses: Transmission non sexuelle

Virologie

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN . Il pénètre la cellule, et intègre le noyau sous forme circulaire très stable. Il produit des transcrits d'ARNm. Les uns servent à la fabrication des protéines virales au niveau du réticulum endoplasmique. Un transcrit complet subit l'action de la transcriptase réverse, et donne naissance à un brin négatif d'ADN. L'ADN polymérase virale synthétise la chaîne complémentaire, formant un ADN en partie bicaténaire qui est ensuite assemblé avec les protéines virales pour formé une particule virale complète.
Sérologie: Le diagnostic est facilité par la présence de protéines virales, antigèniques, dans le sérum la phase aiguë ou chez le porteur chronique: les antigènes e **(HBe ag)** et s (**HBs ag)**. Un troisième antigène, HBc, est uniquement retrouvé dans le foie. Ces trois antigènes donnent naissance à des anticorps. Les **anti HBc** sont présents dès le début de la maladie et ne signent donc pas la guérison: Ils sont d'abord de nature IgM, et ensuite IgG qui persistent à vie: **Les anti-HBc sont le témoin d'un contact actuel ou antérieur avec le virus naturel.** (Les anti-HBc ne sont pas retrouvés chez un sujet vacciné).

HEPATITE B aiguë : Celle ci évolue en quelques semaines . Elle peut prendre tous les degré de gravité: asymptomatique, hépatite aiguë , hépatite fulminante La première phase de la guérison coincide avec la disparition de l'HBe ag et l'apparition d'anti HBe. A ce stade, la réplication virale est inhibée (disparition de l'ADN sérique) et les enzymes se normalisent. Les anit Hbe ne persistent pas à vie.

- La deuxième phase de la guérison se caractérise par la perte de l'HBs ag et l'apparition d'anti HBs: le patient est guéri.Les anti HBs persistent à vie.

Un patient qui a eu une hépatite B aura donc des anti HBs et des anti HBc.

HEPATITE B chronique:

Dans ce cas, le patient reste pendant des mois, des années, des décennies porteurs des HBs et HBe ag, sans apparition des anticorps correspondant. On peut détecter l'ADN viral dans le sérum, à des taux variables. Son hépatite chronique peut évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie (hépatocarcinome). Un hépatocarcinome peut même survenir sans cirrhose.

- La première phase de la guérison coincide avec la disparition de l'HBe ag et l'apparition d'anti HBe. A ce stade, la réplication virale est inhibée (disparition de l'ADN sérique) et les enzymes se normalisent. *Il existe cependant des situations ou la réplication virale continue malgré la séroconversion HBe ag-ac. Il s'agit alors*

d'un virus appelé "pré-core mutant", qui se multiplie et reste pathogène malgré la présence d'HBe ac et snas plus produire l'HBe ag.

- La deuxième phase de la guérison se caractérise par la perte de l'HBs ag et l' apparition d'anti HBs:
- Cette phase peut suivre de plusieurs années la première phase de séroconversion HBe

PROPHYLAXIE

Vaccin: Il est constitué d'antigène s recombinant, et donne lieu à l'apparition d'anti HBs. Administré en bas âge, en trois doses (0-1-6 ou 12 mois), il suscite une réponse chez plus de 95% des enfants. Il doit être administré dans le deltoïde (pas dans la fesse!!). En cas de contact chez un sujet non vacciné (nouveau né de mère porteuse, piqûre...), on administre à la fois le vaccin et des gammaglobulines. Le préservatif doit être utilisé en cas de contact sexuel avec un sujet porteur chronique, tant qu'une vaccination efficace n'aura pas été effectuée.

L'hépatite B reste un sujet de préoccupation majeure . La vaccination universelle a été adoptée aux EU en 1991 , et le taux d'immunisation a atteint 86% en 1996. Cependant, un cinquième des médecins n'est pas encore convaincu de son importance . Dans les zones endémiques, la vaccination permet de diminuer le taux de portage dans la population, y compris chez les enfants non vaccinés par réduction de la transmission horizontale . Il s'agit en fait du premier vaccin qui puisse diminuer l'incidence d'un cancer pédiatrique, l'hépatocarcinome. Chez l'enfant à terme, la vaccination en période néonatale permet d'atteindre un taux de séroprotection chez 95% des enfants, mais chez les prématurés de petit poids, le taux de réponse est moindre : il est préconisé d'attendre un poids de 2kg, ou un âge de 2 mois 20. L'échec de vaccination d'enfants nés de mère porteuse est lié à la présence de l'ag HBs à la naissance, témoignant d'une infection in utéro, telles qu'observée chez 2.4% de 665 nouveaux nés de mères porteuses . Tous ces enfants deviennent porteurs chroniques.
Le schéma de vaccination classiquement utilisé dans notre pays comprend 3 doses du vaccin selon le schéma 0,1,6. Il est utile de savoir que un espacement des doses n'entraîne pas de modifications du taux de protection, ni des taux géométriques d'anticorps, par exemple en comparaison avec un schéma 0-12-24 mois.
Malgré la disponibilité de la vaccination, la prévalence de l'hépatite B n'a pas diminué aux EU entre 1980 & 1994, avec un nombre estimé de 330000 nouveaux cas par an, dont 16000 à 18000 sous forme d'hépatites aiguës 23. De plus , l'augmentation d'incidence de l'hépatocarcinome aux EU est attribuée au nombre croissant de patients atteints d'hépatites B ou C , et du fait que les patients infectés dans les années 60&70 atteignent maintenant 2 à 3 décennies d'évolution .
Sur une série de 610 patients adultes , le taux de progression vers la cirrhose atteint 21% après 10 ans et 37% après 15 ans, la consommation d'alcool étant un facteur d'évolution indépendant . Il en ressort que les adolescents porteurs du virus devraient s'abstenir de consommer de l'alcool, lequel pourrait être en cause dans les formes plus agressives retrouvées chez l'adulte par rapport aux enfants.

Dans cette même étude, le taux de progression vers l'hépatocarcinome atteignait 5% à 10 ans et 19% à 15 ans . L'hépatocarcinome peut apparaître en dehors de la cirrhose . Parmi les patients infectés à la naissance et pour les porteurs chroniques du virus (HBs ag +), le risque de développer un hépatocarcinome au cours de la vie entière atteint 50% pour les hommes et 20% pour les femmes . Le risque augmente avec la durée d'évolution et la sévérité de l'atteinte histologique . Les études d'histoire naturelle sont peu nombreuses, et contaminées par les traitements reçus. Sur 185 enfants méditerranéens suivi en moyenne pendant 13 ans, 84% éliminèrent l'HBe ag, et 6% l'HBs ag. Neuf patients ont récidivé, certains infectés par un virus pré-core mutant et deux (2%) développèrent un hépatocarcinome . Une minorité des patients inclus dans cette étude avaient été infectés à la naissance, et des études similaires chez des patients dans cette situation restent nécessaires.

Les virus pré-core mutant coexistent avec le virus " sauvage " chez 10 à 25% des enfants porteurs d'hépatite B chronique, et ce pourcentage monte à 39% après séroconversion HBe . Le mutant pourrait être sélectionné par la pression immunitaire de l'hôte, ce qui pourrait expliquer le pourcentage plus élevé de mutants chez des enfants infectés tardivement (65%), en comparaison avec celui des enfants infectés à la naissance (37.5%), qui ont une tolérance immunitaire accrue vis à vis du virus .

TRAITEMENT

Mis à part la vaccination, tout traitement susceptible d'éradiquer le virus HBV est susceptible de réduire le risque de cirrhose et d'hépatocarcinome .Le premier traitement enregistré pour cette affection est l'Interferon alpha.
Une large étude multicentrique, multinationale comprenant 144 enfants a été conduite par notre service pour évaluer l'efficacité de l'interféron alpha 2 B pour promouvoir la perte de l'antigène e chez des enfants porteurs chroniques avec ascension des transaminases . Les enfants recevaient de l'interféron alpha 2 B, 6MU/m , 3 fois par semaine, pendant 6 mois 16. Le taux d'élimination de l'HBe ag atteignait 26% à un an et 33% à 18 mois, versus 11% chez les patients contrôles. De plus, dix pourcents des patients traités développent une séroconversion pour HBs, versus 1% des patients contrôles. (Gastroenterology 1998;114:988-995). Au vu de ces données pédiatrique, l'interféron serait à même d'augmenter l'espérance de vie, réduire les coûts de la maladie et peut être les complications d'hépatocarcinome.
A côté de l'interféron, la Lamivudine est actuellement un des traitements les plus prometteurs de l'hépatite B chronique 32. Dans l'étude princeps réalisée chez des patients adultes chinois, la dose de 100 mg/jour permet d'inhiber rapidement la réplication virale et de promouvoir la perte de l'HBe ag chez 16% versus 4% des patients. Le taux de normalisation des transaminases atteint 72% versus 24% dans le groupe placebo. Néanmoins, un virus " mutant ", plus récemment rebaptisé " variant ", peut apparaître chez 14% des patients après un an de traitement . Ce virus variant serait en fait présent en tant qu'espèce minoritaire avant le traitement, et serait sélectionné par celui ci .
Plus récemment, une étude réalisée aux Etats-Unis a confirmé que 32% des patients traités pendant un an éliminent l'antigène e, versus 11% dans le

groupe contrôle. Quatre mois après la fin du traitement, 29% des patients sont HBe ag négatifs versus 15% des contrôles. La séroconversion e (apparition d'anticorps HBe), 4 mois après la fin du traitement, est de 17% versus 9% pour le groupe contrôle. Une amélioration histologique est observée chez 52pc des patients traités et chez 23% des contrôles) .
La lamivudine est particulièrement utilisée en préparation à la transplantation hépatique : elle permet en général une stabilisation, voire une amélioration clinique . Après transplantation, elle prévient la récidive de l'infection virale, l'émergence de virus variants étant chez ces patients associée à une charge virale élevée avant traitement .

Lamivudine chez l'enfant:

Chez l'enfant, une étude pharmacocinétique a permis de définir la dose utile de 3mg/kg, la dose adulte étant indiquée à partir de 12 ans . L' étude d'efficacité au long cours a montré que ce traitement était efficace chez les enfants qui ont des transaminases élevées, à partir de 2 x limite supérieure de la normale (34% versus 12% de seroconversion à 1 an) . Le taux de résistance du au virus YMDD mutant était de 19% à 1 an. Les études d'efficacité à plus long terme sont en cours.

CE TRAITEMENT NE DOIT PAS ETRE DONNE SANS DISCRIMINATiON A TOUT ENFANT PORTEUR DU VIRUS

Actuellement, l'espoir est basé sur une nouvel analogue de nucleoside, l'Adefovir (Gilead), qui présente un profil d'efficacité et de sécurité similaire à celui de la Lamivudine, sans toutefois induire de mutations et de résistance à ce stade, bienque ce risuqe reste théoritiquement possible.

L'HEPATITE C

La transmission de l'hépatite C éta nt parentérale, le taux d'infection est moindre chez l'enfant que chez l'adulte. La plupart ont été infectés par transfusion ou dérivés sanguins avant 1990. Malgré sa relative inefficacité, la transmission verticale est actuellement la principale source de contamination des enfants, en cause dans plus de nonante pour cent des cas survenus après 1990, alors qu'auparavant les transfusions étaient responsables de 54% des cas . Près de la moitié des mères avaient subi des injections ou utilisaient des stupéfiants . Ainsi, l'usage de drogue intraveineuses par les mères devient la principale cause d'infection des enfants en Europe . Il est dès lors recommandé de tester les enfants de mère HCV positives, ou ayant des risque d'hépatite C, tels que usage de drogues intraveineuses, transfusions avant le dépistage, ou hémodialyse .

Le taux de transmission de la mère porteuse à l'enfant avoisine les 3 pour cent. Il est nul en l'absence de virémie maternelle, et atteint 5 pour cent en cas de présence d'ARN viral circulant au moment de l'accouchement . L'allaitement

maternel n'augmente globalement pas le risque de transmission , mais l'allaitement est toutefois déconseillé car pourrait transmettre l'infection en cas de charge virale circulante élevée chez la mère (immunodéprimée..) ou lorsque l'hépatite maternelle est symptomatique . La hauteur de la charge virale peut influencer le risque de transmission verticale, et la charge virale pourrait augmenter en fin de grossesse . La co-infection par le virus HIV augmente le risque infectieux de 7.5% à 40%

Dans le domaine de la transplantation hépatique, une infection via le greffon était retrouvée chez 11% des patients transplantés avant 1990, entraînant hépatite chronique et parfois cirrhose dans les années suivant la transplantation. Depuis la détection systématique, les infections acquise via la transplantation ont disparu dans notre expérience, bien que certains rapportent encore une incidence de 4 % . Le traitement à l'interféron après transplantation n'a pas démontré d'utilité, et pourrait même déclencher des rejets et des insuffisances hépatiques causant le décès chez 23% (4/11) des patients traités.
Une incidence similaire (14.6%) d'hépatite C a été observée après chirurgie cardiaque en bas âge, avant 1990 .

En raison de la relative rareté de cette affection chez l'enfant, les études d'histoire naturelle restent insuffisantes. De même , il n'existe pas d'étude d'efficacité des traitements à large échelle 48.
Des données encourageantes ont récemment été publiée, démontrant du relativement bon pronostic au long cours des enfants infectés en bas âge par multitransfusion . Entre 12 et 27 ans après l'intervention, quarante cinq pour cents des patients avec sérologie HCV positive n'avaient pas de virus détectable dans le sérum. Parmi les enfants positif pour l'HCV RNA (55%), un seul avait des transaminases élevées, peut être en raison d'une cardiopathie congestive. Trois sur patients biopsiés avaient des lésions histologiques progressives, tous trois ayant peut-être une autre pathologie responsable. Ces patients cardiaques n'étaient pas immunodéprimés, au contraire des enfants transplantés ou ayant souffert de pathologies malignes .
L'hépatite C présente la plupart du temps une évolution bénigne à l'âge pédiatrique, mais sa propension à la chronicité pendant des décennies risque de conduire à la cirrhose et a l'hépatocarcinome. Une telle évolution est à craindre chez ±20% des patients , tandis que 15% des patients guérissent spontanément, et 25% gardent une évolution bénigne 49.

Traitement

Pour les patients évolutifs, des essais de traitements ont été tentés chez l'enfant comme chez l'adulte. Par l'utilisation d'interféron seul (3MU/m2 3x/sem pendant 6 mois), un taux de rémission, incluant normalisation des enzymes et négativation de l'ARN viral est obtenu chez 19% des patients 50. D'autres ont obtenu des résultats moins encourageant, avec un taux de guérison définitive en dessous de 10% 51. Il est actuellement établi chez l'adulte qu'un traitement combinant Inteféron et Ribavirin (25mg/kg/jour), et une période prolongée de traitement (6 mois à 1 an) sont à même d'améliorer significativement le taux de réponse : ainsi , le taux de réponse durable (6 mois après arrêt du traitement) atteint 30%, versus 13% pour l'interféron seul. Ce traitement combiné a également démontré son efficacité chez les patients qui ont rechuté après traitement à l'interféron seul :

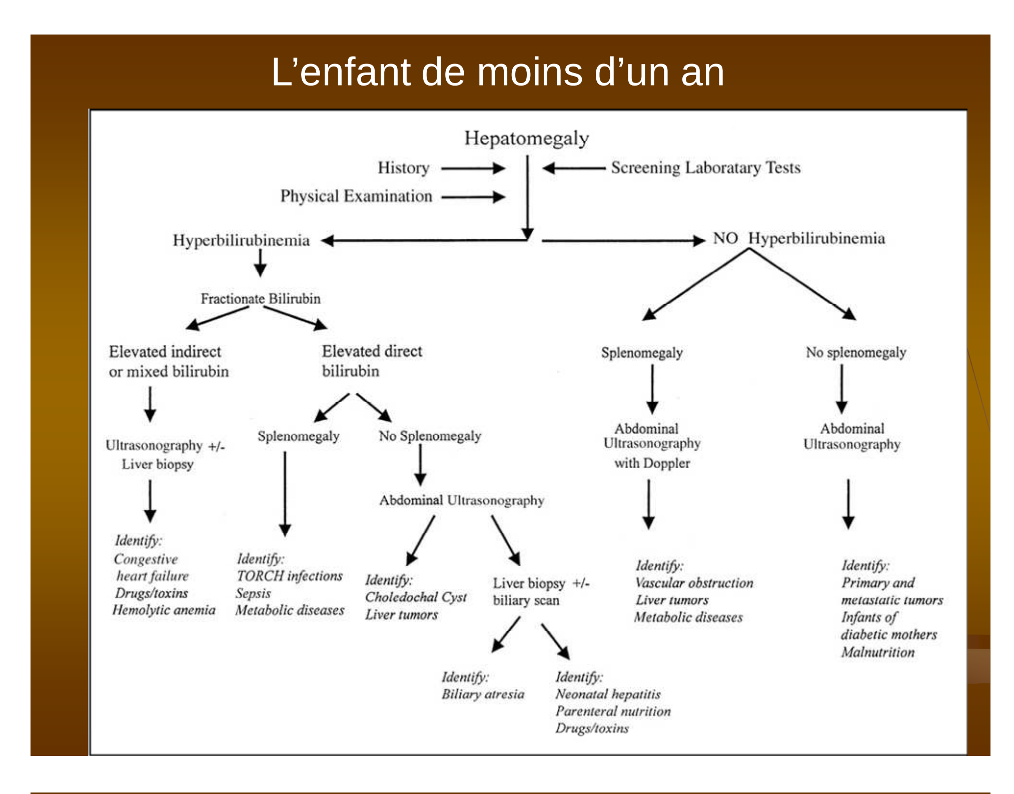
48% de réponse, versus 8% pour un retraitement à l'interféron seul . A ce stade, nous utilisons des traitements combinés chez des enfants dont l'hépatite est particulièrement agressive sur le plan biochimique et histologique.

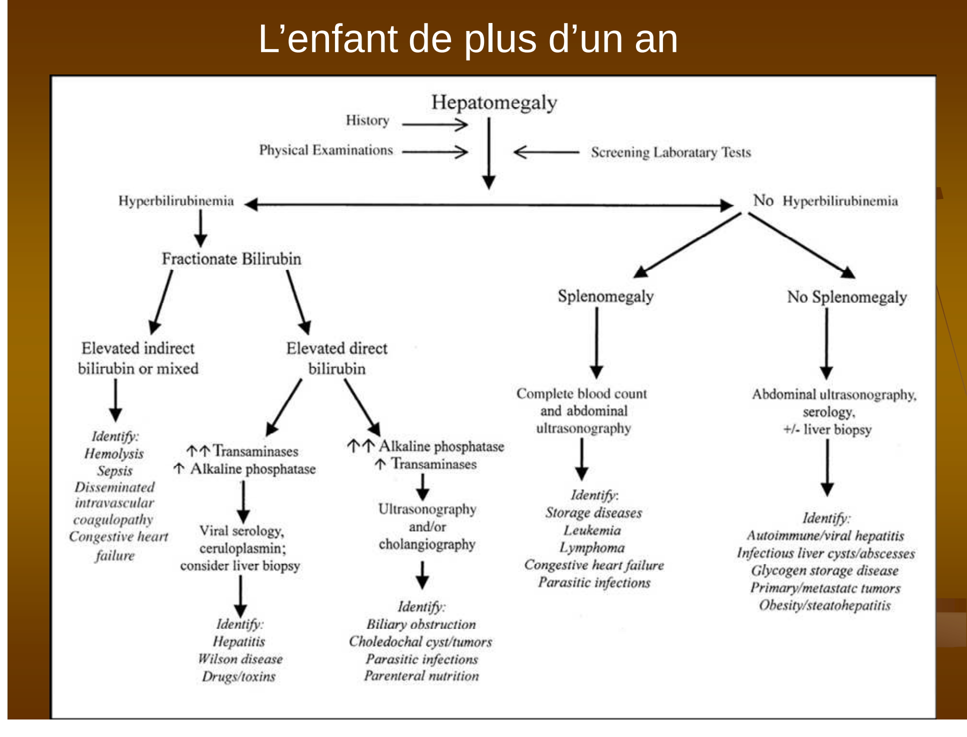
Dernièrement, des données ont été publiées chez l'adulte concernant l'utilisation d'interferon pegylé, cad couplé à du polyéthylène glycol, ce qui augmente sa demie vie, ralentit la résorption, et permet une seule injection hebdomadaire. La tolérance est meilleure, tant chez le patient atteint d'hépatite chronique que chez le cirrhotique. Les résultats sont également significativement meilleurs qu'avec interféron classique (3MU, 3x/sem)

Le traitement actuel , "gold standard", est l'association d'interféron pegylé et de ribavirine, permettant d'atteindre des réponses durables chez 46% des patients porteurs du génotype 1 et chez plus de 75% de ceux porteurs des génotypes 2&3 (Etude Roche, Pegasys). Tous patients confondus (Etude Shering-Plough, Pegintron) le taux de réponse durable est de 54% pour une durée de traitement de 1 an, dose de Ribavirine de 1200 mg; la réponse des génotypes 1 dans cette étude est de 42%. (Voir figures ci dessous).

Actuellement, le traitement recommandé est de 6 mois pour le génotype 2 ou 3, et de 1 an pour le génotype 1.




L'enfant de moins d'un an
Hepatomegaly
History
Physical Examination
Screening Laboratary Tests
Hyperbilirubinemia
NO Hyperbilirubinemia
Fractionate Bilirubin
Elevated indirect or mixed bilirubin
Elevated direct bilirubin
Splenomegaly
No splenomegaly
Ultrasonography +/- Liver biopsy
Splenomegaly
No Splenomegaly
Abdominal Ultrasonography with Doppler
Abdominal Ultrasonography
Abdominal Ultrasonography
Identify: Congestive heart failure Drugs/toxins Hemolytic anemia
Identify: TORCH infections Sepsis Metabolic diseases
Identify: Choledochal Cyst Liver tumors
Liver biopsy +/- biliary scan
Identify: Vascular obstruction Liver tumors Metabolic diseases
Identify: Primary and metastatic tumors Infants of diabetic mothers Malnutrition
Identify: Biliary atresia
Identify: Neonatal hepatitis Parenteral nutrition Drugs/toxins


L'enfant de plus d'un an
Hepatomegaly
History
Physical Examinations
Screening Laboratary Tests
Hyperbilirubinemia
No Hyperbilirubinemia
Fractionate Bilirubin
Splenomegaly
No Splenomegaly
Elevated indirect bilirubin or mixed
Elevated direct bilirubin
Complete blood count and abdominal ultrasonography
Abdominal ultrasonography, serology, +/- liver biopsy
Identify: Hemolysis Sepsis Disseminated intravascular coagulopathy Congestive heart failure
↑↑ Transaminases ↑ Alkaline phosphatase
↑↑ Alkaline phosphatase ↑ Transaminases
Identify: Storage diseases Leukemia Lymphoma Congestive heart failure Parasitic infections
Ultrasonography and/or cholangiography
Viral serology, ceruloplasmin; consider liver biopsy
Identify: Autoimmune/viral hepatitis Infectious liver cysts/abscesses Glycogen storage disease Primary/metastatc tumors Obesity/steatohepatitis
Identify: Biliary obstruction Choledochal cyst/tumors Parasitic infections Parenteral nutrition
Identify: Hepatitis Wilson disease Drugs/toxins

Drugs and the liver: Metabolism and mechanisms of injury

Drug hepatotoxicity accounts for approximately 2 to 5 percent of patients requiring hospitalization for jaundice, and 10 percent of cases of hepatitis in all adults and more than 40 percent in patients older than 50 [1] . The overall incidence is between one in 10,000 to 100,000 [2-4] . Drug hepatotoxicity is also the most common cause of acute liver failure in the United States [5,6] . Hepatotoxicity can occur with many drugs by a variety of mechanisms. Thus, a high index of suspicion is important for establishing the diagnosis.

The metabolism of drugs by the liver and the mechanisms by which drugs might injure the liver will be reviewed here. The different clinical patterns of drug-induced hepatotoxicity are discussed separately. (See "Drugs and the liver: Patterns of hepatotoxicity").

ROLE OF THE LIVER IN DRUG METABOLISM — The liver is responsible for concentrating and metabolizing the majority of drugs and toxins that are introduced into the body. These compounds are processed by a variety of soluble and membrane-bound enzymes, especially those related to the hepatocyte endoplasmic reticulum. Each drug has its specific enzyme disposal pathway(s) of biotransformation involving one or more of these enzyme systems. Genetic variation in drug metabolism may predispose to the development of particular drug toxicity in some individuals.

Most drugs and toxins are filtered by the kidney or excreted in bile; both pathways require the drugs to be water soluble. The majority of oral drugs absorbed from the gastrointestinal tract are lipophilic and water-insoluble. They are rendered water-soluble by hepatic metabolism and thus more easily excreted. Exogenous products are hepatically metabolized mainly via two mechanisms: phase I and phase II reactions (show figure 1) [7] .

Phase I reactions — During phase I metabolism, polar groups are added to lipophilic molecules by oxidation, reduction, or hydrolysis to facilitate water-solubility. This group of reactions is catalyzed predominantly by the cytochrome P450 superfamily of mixed function oxidases (CYP) [8-11] . These membrane-bound hemoproteins are composed of an apoprotein and a heme prosthetic group (oxidizing center) and work in conjunction with NADPH.

The majority of the CYP family is located on the cytoplasmic side of the membrane of the endoplasmic reticulum of the centrilobular (zone 3) hepatocytes. Over 30 isoforms have been identified, and they are grouped into families (CYP 1-10) and subfamilies (eg, CYP2E1) [8,9] . CYP4 through 10 are often highly specific for the metabolism of endogenous compounds and are not inducible by exogenous compounds [12] . Three families (CYP1, CYP2, and CYP3) are believed to be the most important for hepatic metabolism of exogenous drugs and toxins [13-15] . The majority of drugs and toxins (such as cyclosporine, erythromycin, ketoconazole, lidocaine, phenobarbital, and phenytoin) are metabolized by the CYP3A subfamily [16-18] .

CYP activity — Cytochrome activity varies considerably depending in part upon the concentration of the enzymes and their degree of induction by exogenous factors (see "Factors affecting phase I and II reactions" below). Factors that alter the activity of an enzyme have the potential to increase the toxicity of a compound (either by reducing its conversion to nontoxic metabolites or by increasing its conversion to toxic metabolites) or to decrease its therapeutic effectiveness (eg, by increasing the rate of metabolism of active drug) [19] .

In some cases, alternate detoxification routes may become overloaded, leading to the development of hepatotoxicity. This may in part explain why some drugs (such as acetaminophen) are not toxic in normal therapeutic doses but are toxic when increased amounts are ingested. (See "Pathophysiology and diagnosis of acetaminophen (paracetamol) poisoning" and see "Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults").

Phase II reactions — Following phase I metabolism, most compounds are still insufficiently hydrophilic for excretion and require further metabolism. As a general rule, phase II reactions result in the formation of readily excretable, nontoxic substances [7,18] .

In these reactions, the drug or its metabolite is conjugated to a large water-soluble polar group, such as glucuronic acid, sulfate, acetate, glycine, glutathione, or a methyl group (show figure 1). These processes take

place predominantly within the hepatocyte cytoplasm via the UDP-glucuronyl transferases, sulfotransferases, and glutathione S-transferases. Glucuronidation and sulfation can occur directly with the parent compound or with a metabolite formed by a phase I reaction. The effect of glucuronidation or sulfation is most commonly a decrease in pharmacologic activity with enhanced clearance of the compound (eg, acetaminophen, furosemide, and bilirubin). These enzymes are rarely responsible for toxic metabolite formation, and their nontoxic products are generally ready for excretion [20] . However, exceptions occur with specific drugs such as glucuronidation of morphine (which leads to increased analgesic potency) and sulfation of minoxidil (which is required for its antihypertensive effect).

Factors affecting phase I and II reactions — Several factors can alter the activity of either phase I or phase II reactions and influence drug metabolism including:

Diet — Induction of CYP enzymes has been observed with the ingestion of Brussels sprouts, cabbage, cruciferous vegetables (such as broccoli), and charcoal-broiled beef [21-23] . In contrast, grapefruit juice inhibits CYP3A activity, primarily acting on the intestinal form of the enzyme [24,25] .

Chronic alcohol ingestion increases the activity of CYP2E1 two-fold and depletes glutathione levels, resulting in diminished protection by this compound against toxic metabolites [26,27] . Among the drugs that have increased hepatotoxicity when associated with alcohol intake are acetaminophen, isoniazid, cocaine, methotrexate, and vitamin A [28] .

CYP activity may be affected by protein intake and the states of nutrition. It appears to be increased by high protein diets and reduced by low protein diets and severe malnutrition [29-32] . States of severe malnutrition or chronic alcoholism may influence certain detoxifying cofactors such as glutathione.

Presence of other drugs — The concomitant use of two or more drugs may be one of the most important factors affecting components of the CYP system and influencing drug metabolism. A drug may either inhibit or enhance another drug's metabolism [33,34] . The adage that "alcohol and drugs do not mix" is based in part upon this phenomenon.

The list of drug interactions with CYP is vast and a complete treatise is beyond the scope of this review. Drugs that inhibit CYP activity include erythromycin, clarithromycin, ketoconazole, and ritonavir; drugs that induce CYP include rifampin, the anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, and phenobarbital), dexamethasone and alcohol. The aryl hydrocarbons in cigarette smoke can induce CYP1A2 [35] . Competitive inhibition of CYP can lead to clinically important drug interactions which are most pronounced when there is no alternative pathway for the metabolism of a potentially toxic drug. The most spectacular example is the development of torsade de pointes during the administration of terfenadine or cisapride (both no longer available in the United States) to a patient taking a CYP3A4 inhibitor such as erythromycin or ketoconazole.

Induction and inhibition of phase II enzymes are not uniformly seen. However, reduced phase II reactions have been described with chlorpromazine and valproate.

Age — An overall decrease in CYP activity may occur with increasing age [36,37] . This has been observed in elderly patients with the metabolism of acetaminophen, isoniazid, verapamil, nifedipine, lidocaine, and propranolol [7] . Phase II enzymes do not appear to be altered by aging [38] . However, albumin production may be reduced in the elderly, which may lead to increased availability of free drug for phase I or II metabolism.

Infants may show considerable immaturity of the supply of drug metabolizing enzymes. Younger patients may have more problems with drugs such as salicylates and valproate.

Genetics — Genetic polymorphisms exist in the CYP isoenzymes and are seen in a significant portion of the population [10,12,38-41] . These genetic alterations may contribute to either diminished metabolism, lack of metabolism, or excessive metabolism of a compound [42] . This has been particularly well-studied in the alcohol-metabolizing CYP2E1 subfamily and in the CYP2D6 subfamily, which is responsible for the metabolism of drugs such as metoprolol, quinidine, and desipramine [43,44] . This genetic variability may explain some of the individual hypersensitivity reactions to specific drugs.

Genetic polymorphisms in the phase II enzymes lead to both decreased and increased activity. This is observed in glutathione s-transferases and the hepatotoxicity seen with certain chemical carcinogens (eg, benzo(a)pyrene) [45] .

Underlying liver disease — Both acute and chronic liver diseases have a variable effect on the metabolism of many drugs. Depending upon the type and severity of liver dysfunction, CYP activity may be unaltered, reduced, or greatly reduced [13,46,47] . The type of liver disease does not appear to be important.

Phase II enzyme activity does not appear to be altered in most liver diseases, and enzyme activity may actually increase in severe liver disease [48] .

MECHANISMS OF DRUG-INDUCED HEPATOTOXICITY — Most toxic drug effects on the liver lead to hepatocyte necrosis. However, some drugs damage the bile ducts or canaliculi (resulting in cholestasis), vascular endothelial cells (producing venoocclusive disease), or the stellate cells. There may also be mixed patterns of injury (show table 1) [49] .

Toxic hepatocellular injury may be divided into two broad groups:

- Direct chemical reactions (intrinsic hepatotoxins), and
- Idiosyncratic reactions or immune-mediated hypersensitivity.

Intrinsic hepatotoxins — Intrinsic hepatotoxins reproducibly cause dose-dependent hepatocellular necrosis ("toxic" hepatitis) in most mammalian species. The latent period between the exposure and onset of the reaction is brief and fairly consistent from person to person. Serum aminotransferases are typically 8 to 500 times normal, while serum alkaline phosphatase is only one to two times normal [28] . Mortality is high in severe cases. Although hepatocellular damage may be the primary effect, some of these compounds can also damage other organs (especially the kidneys).

In most instances, the chemical compound itself or one of its active metabolites interacts with one or more intracellular constituents to produce a sequence of events often resulting in cell death. The mechanism of injury and the biochemical sequence of response that leads to cell death are incompletely understood. Production of an active metabolite may yield free radicals, electrophilic radicals, or reactive oxygen species. Alternatively, covalent binding of the toxic metabolite to structures within the cell may interfere with their function or their regulation. (See "Acetaminophen (paracetamol)-induced acute renal failure").

Drugs known to be intrinsically hepatotoxic are often removed from clinical use by regulatory agencies. Examples include carbon tetrachloride, chloroform, and tannic acid [50] . However, some drugs with intrinsic hepatotoxic potential are still used clinically, because they show hepatotoxicity only in large doses (eg, acetaminophen, iron sulfate), while others show dose-related toxicity (eg, ethanol, intravenous tetracycline, L-asparaginase, and phosphorus). (See "Pathophysiology and diagnosis of acetaminophen (paracetamol) poisoning" and see "Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults" and see "Hepatotoxicity associated with chronic oral methotrexate for nonmalignant disease").

Idiosyncratic reactions — Many cases of drug-related hepatotoxicity are related to idiosyncratic reactions. The principal characteristic of this type of reaction is the apparent unpredictability of injury in humans. The reactions are species-specific and cannot be reproduced experimentally in laboratory animals. There is no constant relationship between the size of the dose and the occurrence or severity of the drug reaction, and the latent period between exposure to the drug and the sensitivity reaction is quite variable. Idiosyncrasy may be either immunologic (hypersensitivity) or metabolic.

Hypersensitivity — The injurious reaction to a drug may be classified as a hypersensitivity reaction if it is accompanied by clinical and histologic evidence of classic hypersensitivity. This type of injury involves the adaptive immune system – the lymphocytes (T and B cells) [49] . There is generally a delay in the onset of symptoms and duration of exposure is generally about one to eight weeks [51] . Rash, fever, joint pain and inflammation, lymphadenopathy, eosinophilic leukocytosis and, in severe cases, the Stevens-Johnson syndrome may occur. In some cases, the presentation is similar to infectious mononucleosis (with atypical lymphocytes). (See "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in adults"). There is a prompt recurrence of

symptoms in response to drug rechallenge of one or two doses [28,49,50] . Serum antibodies directed against native or drug-modified hepatic proteins may be found in the serum [51] .

One genetic factor influencing drug-induced hypersensitivity may be the modification of "self" due to covalent binding of the active metabolite with host tissues. These drug-protein products (adducts) may lead to the allergic reaction [52,53] . Immunologic idiosyncrasy depends upon the active metabolite or adducts behaving as an antigen [54] . The unique immunologic response of the individual may explain why hepatotoxicity occurs in some but not all individuals.

A second factor may be the genetic polymorphisms of the major histocompatibility molecules (HLA) [55] . Certain HLA types may favor presentation of the offending drug. As an example, a predominance of HLA-DR6 is seen in hepatitis caused by chlorpromazine, and a predominance of HLA-A11 is seen in hepatitis from tricyclic antidepressants [56] .

Hepatic drug reactions of this type are becoming more frequently recognized and the list of drugs implicated is sizable (eg, phenytoin, amoxicillin-clavulanate, dihydralazine, sulfonamides, halothane, dapsone, diclofenac, carbamazepine, and sulindac) [50,57,58] . Liver biopsy reveals eosinophilic or granulomatous inflammation of the liver with hepatocyte necrosis and cholestasis [52,59,60] . (See "Allergies to sulfonamide antibiotics and related drugs").

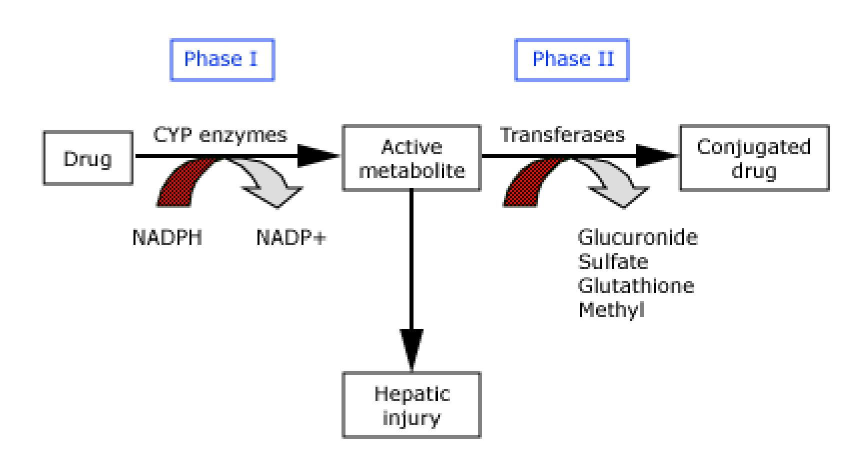
Metabolic — This type of hepatic injury is probably due to aberrant metabolism of the drug in susceptible patients. It reflects the propensity of a patient to produce toxic metabolites from a compound to a greater degree than other individuals. Drugs in this category include isoniazid, ketoconazole, diclofenac, disulfiram, valproate, troglitazone, and amiodarone. (See "Isoniazid hepatotoxicity" and see "Major side effects of amiodarone").

The duration of exposure before development of toxicity varies from weeks to months. Reactions can even occur several weeks after drug discontinuation. The disease recurs within many days to weeks after rechallenge. Features of hypersensitivity are absent.

The site of abnormal metabolism of the drug is probably the hepatocyte. Local accumulation of toxic metabolites causes binding to cell proteins, and leads to cellular necrosis [28] . Immunologic injury may also play a role. Neoantigens may be formed by the reaction of the metabolite with the hepatocyte, leading to activation of the immune system [61] .

GRAPHICS

Hepatic drug metabolism



Phase I reactions are catalyzed by cytochrome P450. Phase II reactions are catalyzed by one of several enzymes, such as UDP-glucuronyltransferase, sulfotransferases, and glutathione S-transferases. Active metabolites can lead to hepatic injury.

Causes and mechanisms of drug-induced liver injury

Predictable	Idiosyncratic	Chronic disease
17-alpha alkyl steroids (2,6)	Methyldopa (1,3)	Methyldopa (1,3)
Acetaminophen (1)	Aspirin (1)	Isoniazid (1,3)
Ergot (10)	Phenytoin (1)	Methotrexate (1,3)
Ethanol (1,2,3,4)	Halothane (1)	Nitrofurantoin (1,2,3)
Tetracycline (4)	Isoniazid (1,3)	**Neoplasia**
Vinyl chloride (6,7)	Chlordiazepoxide (1)	Vinyl chloride (6,7)
	Methotrexate (1,3,4)	Sex hormones (6,7,8,9)
	Nitrofurantoin (1,2,3)	
	Phenothiazines (1,2)	
	Phenylbutazone (1,2,5)	
	Sulindac (1,2)	
	Sulfonamides (1,2)	
	Valproic acid (1)	

1: hepatocellular necrosis; 2: cholestasis; 3: fibrosis; 4: steatosis; 5: granulomas; 6: peliosis hepatis; 7: angiosarcoma; 8: focal nodular hyperplasia; 9: hepatic adenoma; 10: ischemic necrosis.

Ictères cholestatiques chez l'enfant

1° L'étape initiale est de confirmer la cholestase :

Cliniquement : devant un ictère avec urines foncées (augmentation de l'urobilinurie), des selles décolorées, un prurit (surtout après 4 à 5 mois) et des dépôts lipidiques (xanthomes, xanthélasma).

Biologiquement : sur l'augmentation de la bilirubine totale et de la bilirubine conjuguée, une augmentation des phosphatases alcalines et de 5'nucléotidases, une augmentation des gamma GT, une augmentation du cholestérol, une augmentation des sels et pigments biliaires dans les urines, des acides biliaires dans le plasma.

2° Le diagnostic étiologique :

Celui-ci est dominé par une question, la cholestase est-elle extra ou intra hépatique ?
Cette question n'est pas simplement théorique, mais elle débouche sur un traitement chirurgical lorsqu'il s'agit d'une cholestase extra hépatique.

1 Les cholestases extra-hépatiques

1.1 L'atrésie des voies biliaires (AVB) : (Atteinte extra et intra hépatique)

- La pathogénie reste obscure. Peut-être s'agit-il d'une infection virale anténatale ? Une étiologie purement malformative est évoquée dans les cas associant situs inversus, veine porte préduodénale, polysplénie et AVB (10% des cas).
- L'atrésie des voies biliaires touche un enfant sur 10 à 15 000 naissances. Elle est cinq fois plus fréquente dans le Pacifique.
- Cliniquement, le tableau associe un ictère, une décoloration totale des selles qui sont blanches et une hépatomégalie survenant chez un enfant à terme évoluant d'un seul tenant sans fluctuation avec une aggravation progressive constante. L'observation attentive de la couleur des selles est l'élément prédominant de la démarche diagnostique.
- Biologiquement, il existe un tableau de cholestase complète.
- Les examens complémentaires donnent des résultats peu spécifiques :

• l'échographie peut retrouver l'absence de vésicule,
• la biopsie hépatique peut retrouver une prolifération néo-ductulaire et des thrombi biliaires.

- Dans de rares cas un doute persiste et la laparotomie exploratrice est alors justifiée, elle permet de faire une exploration des voies biliaires extra hépatiques et de s'assurer de leur liberté. En cas d'atrésie des voies biliaires, les voies biliaires extra hépatiques se résument à un simple "chevelu" sans aucune lumière canalaire. La vésicule peut être touchée par le

processus atrésiant.
L'atrésie étant affirmée, le traitement chirurgical consiste en une dérivation bilio-digestive de Kasaï (hépato-porto-entérostomie).
- Le pronostic dépend en grande partie de la précocité du traitement. 70 % de "déjaunissement" si l'intervention a lieu avant 2 mois contre 30 % après 3 mois.
- Du fait de l'atteinte mixte intra et extra hépatique, l'évolution de l'atrésie des voies biliaires, malgré le traitement chirurgical est grave :

- quand le flux biliaire est rétabli, il existe un risque d'évolution vers l'hypertension portale et un risque d'angiocholites.
- si le traitement chirurgical est un échec (plus ou moins rapide) évolution vers la cirrhose biliaire nécessitant une greffe hépatique.

Dans l'attente de cette greffe, un support nutritionnel et une vitamino thérapie sont indispensables.

1.2 Le kyste du cholédoque

Il se manifeste chez le nourrisson plus âgé et le grand enfant. Les premiers symptômes apparaissent cependant avant un an dans 50 % des cas.
Il touche 2 ou 3 filles pour 1 garçon.
Cliniquement, la triade classique est : douleurs, ictère et masse de l'hypocondre correspondant à la palpation du kyste. Elle n'est cependant retrouvée que dans 30 % des cas.
Le diagnostic repose sur l'échographie et la cholangiographie transpariétale ou endoscopique qui retrouve le plus souvent une anomalie de la jonction bilio-pancréatique (canal commun).
Le traitement est chirurgical avec kystectomie et dérivation bilio-digestive.

1.3 Les autres atteintes de la voie biliaire sont exceptionnelles

- sténose congénitale du cholédoque,
- duplication du tractus biliaire,
- perforation spontanée de la voie biliaire donnant une ascite bilieuse,
- tumeur des voies biliaires ou comprimant la voie biliaire.

1.4 Les obstacles intrinsèques de la voie biliaire :

- la lithiase biliaire non exceptionnelle chez l'enfant et devant faire rechercher une cause favorisante, notamment une hémolyse chronique telle que la maladie de Minkowsky-Chauffard. Elle doit également faire rechercher une mucoviscidose et
- le syndrome de bile épaisse secondaire à une hémolyse pathologique (augmentation mixte de la bilirubine conjuguée et non conjuguée du fait de l'hémolyse), malformation sous-jacente de la voie biliaire.

- enfin, on citera pour mémoire la possibilité de parasites des voies biliaires notamment douve et ascaris.

2 Les cholestases intra-hépatiques

2.1 Les atteintes des voies biliaires intra-hépatiques

Elles sont essentiellement représentées chez l'enfant par **la paucité ou hypoplasie ductulaire.**
Il s'agit d'une anomalie de tout le tractus biliaire intra-hépatique et notamment des plus petits canaux (les ductules).
Cliniquement, il s'associe un ictère plus ou moins précoce, une décoloration des selles qui est fluctuante d'un moment à l'autre. On peut également retrouver plus ou moins rapidement des xanthomes.
Le symptôme le plus gênant à gérer est le prurit pouvant amener à prescrire de la Rifadine, du Questran.
L'hypoplasie ductulaire peut s'associer à un syndrome polymalformatif réalisant le syndrome d'Alagille : on y trouve une dysmorphie faciale, une sténose de l'artère pulmonaire, des malformations vertébrales, un hypogonadisme, un retard staturo-pondéral et psychomoteur, un embryontoxon.
L'évolution se fait rarement vers la cirrhose.

2.2 Les cholestases intra-hépatiques sans atteinte des voies biliaires

sont dues à une atteinte de l'hépatocyte lui-même.

2.2.1 Les "hépatites"

2.2.1.1 Les hépatites infectieuses bactériennes

Elles font habituellement partie d'un tableau d'infection néonatale (cf. cours). L'étude des antécédents est donc capitale : recherche d'une infection en fin de grossesse, d'une fièvre inexpliquée chez la mère...
Les germes les plus souvent rencontrés sont : listéria, colibacille, streptocoque, staphylocoque...
Les lésions anatomiques habituellement sont faites de micro-abcès disséminés accompagnés d'infection des voies biliaires.
Les signes habituels en sont un état général très profondément altéré, un ictère précoce avec hépato-splénomégalie.
Les examens biologiques montrent :

- une hyperleucocytose souvent associée à une anémie,
- une thrombopénie,
- des signes d'insuffisance hépato-cellulaire grave.

L'évolution en est redoutable si le diagnostic précoce n'a pas permis l'institution immédiate d'un traitement antibiotique, seul capable de guérir la septico-pyohémie et les lésions hépatiques.

La syphilis congénitale précoce, actuellement très rare peut se révéler par ictère, hépato-splénomégalie.
- Le diagnostic repose sur la découverte d'autres signes de syphilis congénitale : coryza, lésions cutanées spécifiques, ostéochondrite.
- Biologiquement : l'existence de signes inflammatoires est un bon élément d'orientation à cet âge (gammaglobulines supérieurs à 20 g/l)
- Le diagnostic repose sur les réactions sérologiques chez l'enfant et chez sa mère.

La tuberculose congénitale de forme hépatique, par inhalation du liquide amniotique riche en BK provenant d'une endométrite maternelle est une affection exceptionnelle.

L'infection urinaire est une situation clinique un peu particulière à rechercher de principe devant un ictère du nouveau-né. Le mécanisme exact de ces ictères accompagnant les infections urinaires reste obscur.

2.2.1.2 Les hépatites parasitaires : La toxoplasmose congénitale

Peut également se manifester par un ictère avec hépato-splénomégalie.
Dans ces formes, la nature toxoplasmique peut être évoquée sur tout ou partie des éléments de la tétrade traditionnelle :

- modification du périmètre crânien, hydrocéphalie,
- choriorétinite pigmentaire,
- calcifications intra-crâniennes,
- modifications du LCR.

Les réactions sérologiques spécifiques chez la mère et l'enfant permettent de faire le diagnostic (immunoglobuline M).
La surveillance immunologique de la femme enceinte rend l'affection très rare.

2.2.1.3 Les hépatites virales

2.2.1.3.1 Il s'agit surtout des foetopathies :

- Rubéole : l'hépatite rubéolique se voit surtout dans la rubéole congénitale.
Biologiquement on trouve :

- une anémie hémolytique,
- une thrombopénie,
- une cholestase biologique,
- un syndrome inflammatoire, sans atteinte hépatocellulaire majeure.

Le diagnostic est affirmé par étude sérologique spécifique chez l'enfant et la mère.

- Maladies des inclusions cytomégaliques
Elle peut réaliser un tableau de foetopathie superposable au précédent. Le diagnostic peut se faire par la recherche de cellules à inclusion dans les urines, l'isolement du virus dans les urines, ou mieux maintenant par l'étude sérologique.

- Herpès
La contamination est le plus souvent per-natale.
Après une incubation de 4 à 8 jours, survient un ictère grave néonatal avec hépatosplénomégalie et syndrome hémorragique.
Le diagnostic peut être orienté par l'existence de lésions cutanéo muqueuses, l'existence d'une méningo encéphalite.
L'évolution est le plus souvent mortelle.
Le diagnostic se fait par l'isolement du virus des lésions et inoculation à la cornée du lapin ou en culture cellulaire et par la sérologie chez la mère et l'enfant.

2.2.1.3.2 Les hépatites virales B ne sont en règle pas cholestatiques :

Le mode de contamination du nouveau-né est triple :

- soit contamination par produit sanguin,
- soit contamination par une mère présentant une hépatite aiguë au cours du troisième trimestre,
- soit contamination chez une mère porteuse chronique de l'antigène HBS (la contamination est dans ce cas la plupart du temps per-natale, exceptionnellement anténatale au cours de la grossesse).

Le tableau clinique est retardé du fait du délai d'incubation :

- soit forme habituelle avec ictère et cytolyse.
- soit hépatite fulminante avec insuffisance hépato-cellulaire mortelle,
- soit formes anictériques.

L'évolution est variable. A côté des formes majeures rapidement mortelles, la guérison clinique et biologique peut se voir en moins de 3 mois dans les formes simples.
Il peut y avoir passage aux formes chroniques surtout chez les enfants de mère porteuse chronique.
L'évolution se fait soit vers la séroconversion spontanée, soit vers la cirrhose et la possibilité de cancerisation à long terme.
La prévention consiste en une séro-vaccination du nouveau-né (cf. infection).

2.2.2 Les cholestases génétiques

2.2.2.1 Les maladies métaboliques

- Déficit en a 1 antitrypsine
Maladie autosomique récessive liée à la présence d'une synthèse d'a 1 antitrypsine anormale intra-hépatocytaire.
Il réalise un tableau de cholestase néonatal prolongé mais transitoire dont l'évolution

ultérieure est souvent cirrhogène. Suspecté sur l'absence de pic d'a 1 globulines, le diagnostic se fait par dosage du taux d' a 1 antitrypsine sérique, l'étude phénotypique (maladie ZZ ; normal MM) et la présence de globules caractéristiques sur la biopsie hépatique.
L'évolution cirrhogène peut être grave conduisant à la greffe hépatique.

- Galactosémie congénitale
Maladie héréditaire autosomique récessive du métabolisme du galactose due à un déficit en galactose 1-P-Uridyl transférase.
Les signes cliniques les plus fréquents sont : ictère, hépatomégalie, syndrome hémorragique, troubles digestifs, cataracte et parfois hypoglycémie.
Biologiquement le diagnostic pourra être évoqué devant une tubulopathie (méliturie).
Le diagnostic de certitude sera fait par le dosage de l'activité enzymatique dans le foie.
L'évolution est redoutable en l'absence de traitement : encéphalopathie, retard psychomoteur, cataracte, néphropathie, cirrhose.
Le traitement consiste à supprimer définitivement le galactose de l'alimentation.
Dans les familles où existe déjà un cas, le diagnostic anténatal est possible.

- Intolérance héréditaire au fructose
Maladie familiale autosomique récessive liée à un déficit en fructose 1 phosphate aldolase.
Les troubles surviennent après introduction du fructose dans l'alimentation.
Les signes cliniques habituels sont : gros foie, ictère, syndrome hémorragique, hypoglycémie, troubles digestifs.
Le diagnostic est apporté par épreuve **prudente** de charge en fructose qui entraîne une hypoglycémie et par le dosage de l'activité enzymatique sur biopsie hépatique.
Le traitement consiste à supprimer le fructose définitivement de l'alimentation.

- La tyrosinémie
- La maladie de Niemann Pick

2.2.2.2 La mucoviscidose (cf <u>cours</u>)

Le tableau clinique peut comporter une cholestase néonatale.
Le diagnostic sera effectué par le test de la sueur.

2.2.2.3 La cholestase familiale fibrogène ou maladie de Byler

C'est un diagnostic d'élimination. Elle donne un ictère avant 3 mois dans 50 % des cas. Il existe parfois une notion de consanguinité ou de cas familial.
Le tableau biologique se caractérise par des g GT et un cholestérol paradoxalement normaux voire bas.
L'évolution est cirrhogène dans un délai rapide avec décès en 3 ou 4 ans en l'absence de greffe hépatique.

2.2.3 Les hépatites toxiques

Essentiellement médicamenteuses, notamment les antibiotiques, les antituberculeux, les benzodiazépines et la nutrition parentérale prolongée.

2.2.4 Les "hépatites" néonatales

Elle s'associe à une souffrance périnatale (foie de choc ?), une prématurité, une infection.
Elle réalise un ictère précoce avec décoloration des selles transitoire et partielle et hépatomégalie modérée. Les GT sont augmentées.
Il s'agit d'une pathologie multifactorielle de mécanisme mal élucidé. Le problème principal est de ne pas la confondre avec une atrésie des voies biliaires.

2.2.5 Les ictères à bilirubine conjuguée par défaut congénital d'excrétion de la bilirubine conjuguée

(ne sont pas à proprement parler des cholestases).

- Le syndrome de Dubin Johnson :
Ictère chronique évoluant par poussées et de révélation souvent tardive. Dans 10 % des cas, existe cependant un ictère néonatal.
Ictère à bilirubine conjuguée sans autre altération de la fonction hépatocytaire, marqué par une épreuve à la BSP caractéristique qui après une décroissance à la 45ème minute remonte secondairement.
Le foie est de coloration noire, ardoisée avec accumulation hépatocytaire de pigments bruns prédominant en zone lobulaire.

- Le syndrome de Rotor :
donne un tableau clinique un peu analogue mais avec une épreuve à la BSP normale et l'absence de dépôts pigmentaires en biopsie hépatique.

L'ingestion de caustique

Ne pas réaliser de lavage gastrique à l'exception du paraquat (qui est plus toxique que caustique). L'eau de javel domestique belge est diluée et n'entraîne pas de lésions (endoscopie superflue).

Une endoscopie doit être réalisée même en l'absence de lésions buccales car il a été bien démontré que des lésions sous-jacentes pouvaient exister dans ces cas.
L'endoscopie doit être réalisée sous AG dans les 24 à 48 heures maximum sinon, des risques de perforation même en l'absence de lésions buccales.
L'estimation des lésions est meilleure après quelques heures d'évolution (± 12 heures).

L'enfant ne peut ni boire ni manger jusque l'endoscopie → perfusion

- **Stade I :** Inflammation simple (guérison en 8 jours)

  - reprise de l'alimentation
  - pansement intestinal éventuel

- **Stade II :** Nécroses, ulcérations et hémorragies en petit nombre (guérison en 10 à 30 jours)

  - dispersées : cfr stade I
  - circulaires : cfr stade III

- **Stade III :** Nécrose, ulcérations et hémorragies abondantes (cicatrisation en 60 jours)

  - alimentation parentérale ou par gavage par sonde ou par gastrostomie percutanée ou chirurgicale

  - <u>les 3 points suivants sont discutés et fonction des écoles</u>

  - grosse sonde en silastic à demeure pour tenter de garder un certain calibre.

  - AB dont 1 anti-anaérobie pendant 2 à 3 semaines pour éviter la surinfection

  - Corticoïdes (2mgr/kg/j) pendant 3 à 4 semaines.
    Des études récentes semblent montrer que de hautes doses 1 g /1,73m²
    (30mg/kg/j) en IV en 3h pendant 6j diminueraient fortement le risque de séquelles.

- **Stade IV :** destruction pariétale, troubles métaboliques associés (chirurgie d'exérèse en urgence type stripping)

Epiglotte caustique : intubation endotrachéale pendant 2 à 3 jours.

Complications : - *perforation, hémorragie, choc, septicémie,*
- *sténose oesophagienne, gastrique, aérogastrie,*
- *coagulation IV, thrombose veineuse,*
- *greffe néo, décès.*

Traitement de la sténose : dilatation dès la 3ème ou 4ème semaine après évaluation endoscopique par bougie ou ballonnet.

La pancréatite aiguë

- **Causes :**

- traumatique
- toxique médicamenteuse : ex. : chimiothérapie
- infectieuse : ex. : virale : coxsackie B, EBV, CMV, entérovirus, oreillons
- anomalies de l'arbre biliaire
- anomalies congénitales
- mucoviscidose
- idiopathique

- **Diagnostic :**

- biologique : amylase sérique, lipase
- échographie du pancréas

- **Bilan à réaliser selon les indications :**

- échographie
- scanner
- cholangio IRM
- recherche virale
- tests hépatiques
- test à la sueur
- anticorps antinucléaires

- **Surveillance :**

- électrolytes, calcium, glycémie

- **Traitement :**

- mise à jeun, quand la situation s'améliore : reprise d'une alimentation pauvre en graisse
- sonde gastrique : surtout si nausées
- analgésique
- Somatostatine : 7 Y / kg / h 1er jour puis 3, 5 Y / kg / h ensuite → nécessité de surveillance de glycémie (hyper)

L'hémorragie digestive

Présentation : Hématémèse - saignement au dessus de l'angle de Treitz
ΔΔ hémoptysie
épistaxis
saignement buccopharyngé
- importance du diagnostic si sang rouge ou noir Méléna
- en général hémorragie haute, parfois du côlon droit
ΔΔ bi - fer
épinard - betterave - charbon de bois
Rectorragie - saignement anorectocolique, parfois hémorragie supérieure (importante).

Anamnèse :

Prises médicamenteuses : AINS (! automédication) (anticoagulant)
Séjours tropicaux

Symptômes associés : - douleurs - perte de poids - température - troubles du transit

Clinique : Evaluation du degré de gravité : - anamnèse
- tilt test : PA ↓ > 10% orthostatisme
FC ↑ > 20% = perte de 20 - 25 % masse
- notion de soif
- pâleur
- chute de la diurèse

Inspection : nez - bouche - haleine
Muqueuses : - anomalies artérioveineuses (mal. Rendu - Osler)
- diathèse hémorragique

T.R.
Palpation : - recherche d'hépatopathie - recherche de masse

Labo : Hb – Héma

Bilan coagulation - diathèse
Bilan hépatique
Compatibilité

Premier geste : Hospitalisation (S.I.)

Pronostic : Pathologie sous-jacente (notamment varice oesophagienne)
Pathologie connexe
Si pas de choc d'emblée, l'hémorragie réapparaît rarement

Que faire ? : Stabilisation hémodynamique (une bonne voie !)
Endoscopie dès que possible (sauf si hémorragie massive par le bas) 6h - 12h
Intubation ? si situation grave, prévenir chirurgien

Intérêt endoscopie : Hémorragie active
Stigmate d'hémorragie récente
Traitement endoscopique : injection sclérosante (1% chez l'adulte éthoxysclérol) (pas de traitement endoscopique si hémorragie massive, bien arrêtée, diffuse). / élastiques

Principes de la tranfusion :
Ne transfuser qu'en cas d'hémorragie aiguë, si choc ou si la situation ne se stabilise pas (une moelle peut multiplier par 8 sa production c'est-à-dire 500 ml /jour chez l'adulte). Miser 9g Hb.

Au départ, pour stabiliser le volume : - électrolytes
- macromolécules : 20 ml /kg en ½

Si nécessité de transfuser, donner du culot globulaire car le patient a déjà reçu des liquides (! excès de masse). Plasma frais pour un volume de sang remplacé (contient des facteurs de coagulation). 5 ml /kg pour 15 ml /kg culot transfusé si hémorragie importante.

Transfuser des plaquettes si 2 fois volume de sang transfusé (plus vite si prise d'aspirine : antiagrégant).

Calcium : 1gr Ca pour 4U de sang puis 1gr toutes les 2 ou 10 ml gluconate Ca à 10 % pour 500 ml transfusés.

Drogues : - Somatostatine 0,25 mg IV en dose initiale puis 0,25 mg 1h perfusion (dose adulte) 5µg /kg /h pendant 3 jours. Pour les lésions oeso-gastro-duodénales car inhibe :

- sécrétions digestives
- flux splanchnique
- Anti acide :Zantac

Ou - Oméprazole (Losec) éventuellement IV ! 1 mg /kg /jour

Chirurgie : Si hémorragie massive Ulcus face postérieure du bulbe avec vaisseau visible (art.gastro. duod.)

Scintigraphie : Tc pur ----→ diverticule de Meckel
(! stase pyélon)
GR marqué varices
saignements au niveau du grêle

Artériographie : - Hémorragie aiguë : 0.5ml → 3 ml /min (digitalisation pfs < 0,5ml) parfois en cas d'hémorragie ancienne, elle peut montrer la lésion responsable.
- En deuxième intention car exploration agressive après la scintigraphie qui montre la persistance du saignement.

- Si hémorragie importante par le bas, l'endoscopie est quasi irréalisable.
- Parfois interventionnelle (Gelfoam - embolisation).

<u>Transit grêle (entérolyse)</u> : - En cas de saignement non expliqué
- Intérêt limité

Les troubles fonctionnels

Sous ce terme, on désigne des troubles pour lesquels les manifestations somatiques (ou "expression somatique") sont au premier plan du tableau clinique et qui comportent, dans leur déterminisme des troubles de la relation enfant entourage.

Nous étudierons successivement :
- **Les troubles fonctionnels du nourrisson** : coliques du premier trimestre, insomnie, anorexie, vomissements, mérycisme ;
- **Quelques symptômes observés fréquemment chez l'enfant plus grand** : énurésie, encoprésie, douleurs abdominales.

1 Troubles fonctionnels du nourrisson

Ces troubles ne sont pas superposables à la catégorie troubles fonctionnels de l'adulte, en effet :
- l'enfant (et plus encore le bébé) traduit volontiers les troubles de son psychisme et de sa relation à autrui par des dysfonctionnements au niveau du corps ;
- l'enfant est un être en plein développement, constituant sa future personnalité, selon des étapes dans sa maturation psychique : ainsi faut-il toujours faire référence à l'âge du bébé, de l'enfant en ce qui concerne les troubles fonctionnels ("à chaque âge sa pathologie"), l'apparition (et la disparition) des troubles est en relation avec le stade naturatif. Une insomnie du premier semestre n'est, par exemple, pas comparable à une insomnie de la deuxième année ; l'anorexie "nerveuse" commune survient après 6 mois et une anorexie très précoce doit être considérée différemment ;
- les troubles dans la relation enfant-entourage sont des troubles de l'interrelation, chacun des protagonistes est à la fois agissant et réagissant ; le bébé, l'enfant n'est pas passif, il induit des conduites qui peuvent paraitre distordues chez les parents et notamment la mère ; l'accent avait surtout été mis sur le poids de facteurs désorganisants pour l'évolution de l'enfant chez la mère et les parents, il faut, dans cette perspective, s'intéresser aux représentations que les parents se font de l'enfant, représentations imaginaires en grande partie, qui ont fait parler d'interrelations fantasmatiques entre parents, surtout la mère et le nourrisson.

1.1 Pathologie des trois premiers mois

1.1.1 Les coliques du premier trimestre ou *cris paroxystiques* ou *coliques idiopathiques*

Cette affection débute 8 ou 15 jours après la naissance, par des cris survenant peu après le repas, durant plus ou moins longtemps. L'enfant parait souffrir du ventre, aussi parle-t-on volontiers de "coliques".

L'examen clinique est nécessaire et montre souvent un discret météorisme. Le bébé est en bonne santé, mais décrit par les parents comme "nerveux".

SPITZ avait déjà noté la conjonction de deux facteurs, la rencontre d'une mère anxieuse ("sollicitude excessive et anxieuse de mère") et d'un "bébé hyperactif" comme conditions

favorables, sur le plan psychique et relationnel, de survenue des coliques du premier trimestre. L'évolution spontanée vers la guérison se fait aux alentours de trois mois.

1.1.1.1 L'examen clinique

Ce syndrome débute habituellement entre le huitième et le quinzième jour, quelquefois dès le retour de la maternité. Il est caractérisé par l'existence de cris survenant peu après le repas et qui vont durer plus ou moins longtemps, quelquefois jusqu'au repas suivant. Ils surviennent plus volontiers à la fin de l'après-midi et dans la soirée ; ils ne durent pas, en général, au-delà de la première partie de la nuit. Pendant qu'il crie l'enfant paraît souffrir du ventre et il est remarquable que les mères, presque toujours, parlent spontanément de "coliques". D'ailleurs, il existe souvent une symptomatologie à ce niveau : l'abdomen est un peu tendu, météorisé, l'émission de gaz intestinaux fréquente. Les cris sont calmés par l'alimentation mais pour une courte durée et, bientôt, les cris reprennent. Ce fait aboutit généralement à une suralimentation.

Ce nourrisson, par ailleurs, est en bonne santé, se développe normalement et même, quelquefois, prend du poids de façon excessive. Il est volontiers décrit comme "nerveux" car il est effectivement hypertonique. Ce qui est frappant et conduit au diagnostic est précisément ce contraste entre un enfant apparemment en bonne santé et l'anxiété flagrante de la mère et de l'entourage avec, parfois, une succession spectaculaire de changements intempestifs... Le plus souvent, le transit intestinal est normal ; il peut exister des épisodes de diarrhée ou de constipation modérées (mais, dans ce contexte ils inquiètent beaucoup).

1.1.1.2 Conditions de survenue

Un certain nombre de constatations ont conduit à proposer une compréhension "psychologique" de ce syndrome : d'une part, il survient entre une mère manifestement anxieuse (sollicitude "excessive et anxieuse" de SPITZ) et un nourrisson considéré comme "hypertonique" ; d'autre part, le bercement, la sucette, font disparaître les cris, de même que la séparation de la mère et de l'enfant. Ce syndrome ne serait jamais observé dans les collectivités d'enfants. Enfin, la prise en charge médico-psychologique permet souvent de voir diminuer ou disparaître les troubles du jour au lendemain sans autre intervention thérapeutique.

Il est habituel d'observer que la "colique" survient dans une relation particulière marquée par la difficulté maternelle à gérer son anxiété et son agressivité par rapport au bébé. Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé ces facteurs émotionnels maternels, et concluent à des difficultés transitoires du développement, somme toute banales ou à des perturbations qui s'originent chez l'enfant.

1.1.1.3 Attitude pratique

L'attitude du médecin est le premier élément thérapeutique. Le "traitement" commence vraiment quand les parents, plus ou moins désemparés, ayant en général consulté déjà plusieurs médecins, rencontrent une personne qui paraît bien connaître la symptomatologie de leur enfant et montre de la disponibilité. La deuxième étape consiste à rassurer les parents sur l'absence de maladie grave, ce qu'ils redoutent toujours si on leur permet de l'exprimer (hernie, occlusion, malformation, intolérance, etc...). Cela suppose une bonne connaissance du syndrome, afin de n'être pas soi-même dominé par l'arrière-pensée d'une atteinte organique. Un examen clinique soigneux est évidemment indispensable.

Dans ces conditions, on peut faire une prescription modeste, comportant un produit susceptible de diminuer le météorisme intestinal, ou parfois un sédatif à faibles doses.

1.1.2 L'insomnie précoce

L'insomnie est un symptôme répandu dont la fréquence croit actuellement. Selon DEMENT, l'insomnie correspond, en tant que trouble du sommeil à des difficultés d'installation et de maintien du sommeil. La labilité du sommeil et de son organisation chez le jeune enfant fait que le sommeil est un indicateur très sensible du développement psychique de l'enfant et de son aménagement relationnel.

Le nouveau-né dort environ 19 H par jour, sortant du sommeil pour les repas, les phases de veille et de sommeil sont réparties sur les 24 H. Le rythme nycthéméral ne s'établit que progressivement, le sommeil, réparti en sommeil calme et agité (à peu près de durée équivalente au début), va s'organiser peu à peu. Il y a donc quelques mois d'instabilité, qui peuvent désorienter les parents et le médecin qui a pour rôle de dédramatiser la situation et de surveiller l'évolution. Cependant, il ne doit pas sous-estimer la valeur d'un trouble du sommeil très persistant : si l'insomnie peut être en rapport avec de mauvaises conditions entourant le sommeil du bébé (bruit, horaires irréguliers,...) avec des erreurs de puériculture (suppression prématurée du repas de nuit, horaires, durée et rations ne tenant pas suffisamment compte des besoins personnels du bébé) il faut savoir que l'insomnie peut exprimer les difficultés relationnelles entourage-bébé, (discontinuité dans les soins, multiplicité des personnes qui s'occupent du bébé, trop grande rigidité ou, à l'opposé, laxisme dans les horaires du coucher) et qu'il sera important d'aborder l'ensemble de la relation mère-bébé et de ne pas hésiter à transmettre le problème au spécialiste.

L'insomnie est le plus souvent agitée, donnant l'impression d'une lutte contre le sommeil, avec parfois, des balancements rythmiques ou des conduites qui semblent auto-agressives (l'enfant se cogne contre les barreaux du lit par exemple), l'insomnie calme ou "silencieuse" est plus insolite, le bébé restant de longues heures les yeux ouverts sans crier. On a pu retrouver cette insomnie dans les antécédents de psychose infantile.

1.2 Pathologie dite "du deuxième semestre" (3-12 mois)

1.2.1 L'anorexie

Symptôme qui reste fréquent bien que l'information l'ait diminué en prônant l'attitude de ne jamais forcer un enfant à manger, elle survient en règle générale à partir de 5-6 mois ; S'installant plus ou moins rapidement c'est une conduite d'opposition entre l'enfant qui refuse et l'entourage qui force et qui utilise les moyens les plus divers pour alimenter l'enfant (jeux, contrainte, distraction, surprise,...).
A noter que :
- la courbe pondérale progresse, malgré l'apparente faible quantité de nourriture acceptée, la soif est conservée ;
- l'enfant est décrit comme en avance sur le plan du développement et "sans problème" s'il n'y avait pas la corvée des repas, l'enfant est décrit comme plutôt gai, c'est un bon critère distinctif.

Cette **anorexie simple "réactionnelle"** (outre qu'elle apparait souvent lors du sevrage ou de la diversification de l'alimentation, ou encore à l'occasion d'un épisode fébrile intercurrent) doit être abordée avec tact : il s'agit, pour le médecin, de rassurer les parents, notamment la

mère, quant au pronostic somatique, de les amener à cesser de se focaliser sur l'alimentation et donc d'entrer dans la conduite d'opposition de l'enfant.

De toute autre gravité est **l'anorexie complexe** (qui peut s'installer plus précocément, dès le premier mois) intense, résistante aux méthodes usuelles d'abord, véritable désintérêt vis-à-vis de la nourriture, la retation mère-enfant est particulièrement distordue et cette anorexie relève d'un abord pédo-psychiatrique.

1.2.2 Les vomissements

Après avoir éliminé une béance hiatale ou une autre maladie digestive, ils ont des relations étroites avec l'anorexie, l'enfant se laissant gaver en quelques sorte, puis vomissant tout ou partie du repas. D'abord épisodiques, à la fin d'un repas qui a pu demander des efforts de l'entourage, ils peuvent devenir quotidiens ou pluri-quotidiens. Même si l'enfant parait bien manger, pour vomir ensuite, une enquête soigneuse retrouve souvent une phase d'anorexie qui précède les vomissements.
Parfois les vomissements revêtent un caractère intense, qui peut menacer la vie de l'enfant (ce qui rejoint le problème de l'anorexie complexe).

1.2.3 Le mérycisme

Ce symptôme peut s'observer à tous les âges. Il est plus fréquent au cours du 2ème semestre, et chez le garçon.

Il s'agit d'un vomissement provoqué par une série d'activités complexes du pharynx, de la musculature thoraco-abdominale et diaphragmatique. Une partie plus ou moins importante des aliments est rejetée, "vomie", mais l'enfant en garde une fraction dans la bouche et la mâchonne interminablement pour la ravaler : "il rumine". Si une grande quantité d'aliments est vomie, une dénutrition s'installe et peut aboutir à une déshydratation. Ces enfants, considérés comme vomisseurs, sont souvent hospitalisés, parfois en urgence. A l'examen, il n'existe pas d'anomalie digestive, notamment pas de béance hiatale. L'appétit est d'ailleurs conservé.

Cinq points sont à souligner :
- Le comportement du nourrisson est particulier au moment ou il "rumine" il est entièrement absorbé dans son excercice, le regard vide, comme "abîmé dans la satisfaction".
- Cette attitude cesse dès qu'on s'approche de lui. On peut remarquer d'ailleurs chez ces enfants une particulière avidité du contact avec l'adulte : le regard est mobile, perçant, une bonne relation semble s'établir avec tous les adultes indifféremment.
- Le mérycisme peut échapper longtemps à l'observation, même en milieu hospitalier, ce symptôme n'apparaissant que lorsque l'enfant est seul ou se croit seul.
- On retrouve souvent à l'anamnèse des régurgitations précoces, dès la naissance : c'est cette expérience de régurgitation que l'enfant apprend ensuite à reproduire et qu'il perfectionne.
- Le mérycisme peut alterner avec d'autres activités répétitives (succion du pouce, manipulation d'une partie du corps : cheveux, oreilles, organes génitaux). Ces attitudes étant considérées comme des moyens déviés de "satisfaction auto-érotique".

L'évolution est généralement favorable. Elle n'entrave ni le développement moteur, ni le développement psychique de l'enfant. Quelquefois le symptôme est observé chez des enfants ayant par ailleurs les signes d'une pathologie plus grave.

2 Le grand enfant

2.1 Enurésie

2.1.1 Définition

L'énurésie est une miction active, complète, de caractère involontaire, qui se manifeste ou persiste au-delà de l'âge où le contrôle physiologique du sphincter vésical est normalement acquis. On ne parle pas d'énurésie avant l'âge de 3-4 ans.
C'est un trouble du comportement mictionnel, par défaillance du contrôle central de la contention des urines.

2.1.2 Les aspects cliniques

Ils sont variés ; c'est un motif fréquent de consultation au sein d'une population enfantine (10 à 15 % des enfants dont 65 % de garçons).

1 - Elle peut être :

- soit **primaire**, c'est un retard du contrôle sphinctérien,
- soit **secondaire**, elle réapparaît après un intervalle de propreté, l'énurésie primaire est la plus fréquente, 75 à 85 % selon les auteurs.

2 - Suivant le rythme, on différencie :

- l'énurésie **diurne**, isolée, la plus rare : 3 % des cas.
- l'énurésie **nocturne**, isolée, la plus fréquente : 65 % des cas.
- l'association énurésie nocture + diurne étant retrouvée dans 1/3 des cas.

3 - Suivant la fréquence des mictions et d'après SOULE, on distingue :

- l'énurésie **totale** : l'enfant mouille chaque nuit,
- l'énurésie **clairsemée** : surtout après 8 ans, il existe parfois des corrélations entre les nuits humides et les évènements de la journée.
- l'énurésie **intermittente** où les accidents ne surviennent qu'à certaines périodes.
- l'énurésie épisodique et **occasionnelle.**

2.1.3 L'examen clinique de l'enfant énurétique

1 - précise le type de l'énurésie et ses circonstances de survenue,
2 - recherche les antécédents familiaux (fréquemment retrouvés, surtout en cas d'énurésie primaire).
3 - fait préciser :

- le mode d'éducation sphinctérienne,
- les réactions de l'enfant à son énurésie,
- l'attitude de la famille,
- les troubles associés éventuels chez l'enfant.

4 - contrôle l'absence d'atteinte somatique.

2.1.4 Le diagnostic différentiel

C'est celui des principaux dysfonctionnement mictionnels : incontrôle des **pollakiuries** (infection urinaire, lithiase) d'autant qu'elles reconnaissent des facteurs émotionnels,

- **polyurie** :

- du diabète,
- des syndromes polyuro-polydipsiques neuro hypophysaires, ou rénaux.
- de la potomanie.

- incontinence véritable : trois catégories de malades peuvent faire hésiter :

- les obstacles du bas appareil (valvules, sténoses de l'urètre postérieur, maladie du col) ; ils provoquent une rétention chronique d'urine avec miction par regorgement. Le diagnostic repose sur l'U.I.V suivie, au besoin, de cystographie.
- l'épispadias facilement reconnu chez le petit garçon peut être ignoré chez la petite fille en l'absence d'un examen attentif de la vulve.
- l'abouchement ectopique de l'uretère, rare chez le garçon, se fait soit à la vulve, soit dans le vagin, et se signale par l'association de mictions d'apparence normale et d'accidents de culotte.

- miction automatique des vessies neurologiques et autres dysfonctionnements nerveux, identifiés sur l'association de troubles sensitifs objectifs, du tonus et des réflexes de sphincter anal, un syndrome de la queue de cheval.

L'exclusion d'une maladie organique comporte trois étapes :

- l'interrogatoire minutieux pour explorer la miction : sa qualité, son rythme nycthéméral et la défécation.
- l'examen physique complet avec exploration attentive des organes génitaux externes, recherche d'une anesthésie en selle, du réflexe anal (toucher rectal).
- l'examen cytobactériologique et chimique des urines peut être pratiqué systématiquement s'il s'agit du premier examen.

C'est sur ces bases cliniques précises que sera décidée (rarement) l'opportunité d'exploration radiologique et urologique spécialisée.

2.1.5 Facteurs étiologiques

Les facteurs psychologiques sont parmi les plus évidents dans la génèse de l'énurésie, sans que l'on puisse rejeter l'existence de facteurs constitutionnels favorisants.
Les "traumatismes psychiques", les discordes du milieu jouent un rôle au moins en tant que facteur aggravant ou déclenchant l'énurésie :

- une déception (la plus fréquente est l'arrivée d'un puiné),
- une séparation,
- l'éveil des intérêts sexuels,
- les découvertes sexuelles mal acceptées,
- les difficultés dans le milieu familial et scolaire.

Chez les parents, on retrouve parfois des habitudes inadéquates dans l'établissement de la propreté :

- attitude trop permissive empêchant l'organisation du contrôle mictionnel : eux-mêmes ont souvent été énurétiques,
- ailleurs, des exigences beaucoup trop précoces qui mettent l'enfant devant un obstacle insurmontable.

L'enfant : il est illusoire de vouloir tracé un profil de l'énurétique. Le plus souvent, il s'agit d'énurésie commune. Dans de nombreux cas, on retrouve une anxiété, des cauchemars, des terreurs nocturnes. Les garçons sont souvent passifs, en retrait, ayant un grand besoin de réassurance. Les filles ont un comportement plus proche de la normale ; elles se caractérisent par un besoin d'indépendance en compétition vis à vis des garçons.

Ailleurs, l'énurésie peut être un élément secondaire dans un tableau prévalent de troubles psychiques majeurs (déficience intellectuelle, psychose,...).

2.1.6 Le traitement

Il est variable suivant le contexte psychologique : cependant il n'est jamais négligeable d'obtenir une disparition du symptôme source de conflits secondaires et maintenant l'enfant dans une attitude régressive, à condition de ne pas méconnaître et négliger les difficultés psychopathologiques sous-jacentes.

L'arsenal thérapeutique comporte :
1 - **La prophylaxie**, à savoir : éviter un apprentissage trop précoce de la propreté avant l'âge de la marche.

2 - **Des règles pratiques** : éviter l'absorption de diurétiques (thé, café, chocolat), la restriction liquidienne, prescrite le soir, est souvent contournée par l'enfant, plus ou moins consciemment ; par contre, il faut (et ce n'est pas facile, car c'est souvent caché par l'enfant comme par les parents) obtenir de l'entourage la surppression des mesures "anti-fuites" qui maintiennent l'enfant dans des positions régressives (couches, banbinette, etc...).

3 - **Les thérapeutiques médicamenteuses** : beaucoup ont été préconisées, seuls méritent d'être cités les antidépresseurs de la série des imipramines, qui ont un effet inhibiteur sur les muscles lisses, mais pas avant l'âge de 6 ans.

4 - **L'information anatomique et physiologique** : il est nécessaire de démystifier le symptôme de l'enfant et de lui faire abandonner l'idée qu'il est victime de quelque chose contre laquelle il ne peut rien faire. Pour cela, une information anatomique et physiologique sur le fonctionnement de son appareil urinaire est nécessaire. Il faut aussi rassurer l'enfant et ses parents sur l'absence d'anomalie organique toujours plus ou moins redoutée.

5 - **Le conditionnement** : on utilise des appareils placés entre le matelas et le drap : "pipi-stop", comportant un circuit électrique qui, en cas de miction, déclenche une sonnerie. Dès les premières gouttes, le contact est mis, une sonnerie provoque le réveil de l'enfant.

6 - Dans certains cas, une **psychothérapie** peut être proposée, sous diverses modalités, indication qui relève du spécialiste en psychiatrie infanto- juvénile.

2.2 Encoprésie

C'est le fait pour un enfant ayant dépassé l'âge habituel d'acquisition de la propreté (2-3 ans) de déféquer dans sa culotte. L'encoprésie doit être distinguée des incontinences du sphincter anal comme on peut en voir dans les syndromes neurologiques et dans certaines encéphalopathies.
Elle est moins fréquente que l'énurésie et plus souvent observée chez le garçon ; elle est presque toujours secondaire et **diurne**. Elle peut être flagrante (selle moulée), réaliser une fausse "diarrhée", ou être limitée à une souillure du slip. Elle peut s'accompagner de **constipation** ou même de rétention très importante ("mégacolon fonctionnel"). Il semble que l'enfant prend l'habitude de **retenir** ses matières, (avec des "ratés"). L'examen clinique du sphincter anal (neurologique et musculaire) est par définition normal, ce qui doit bien sûr être vérifié.
L'encoprésie a une réputation de gravité plus grande pour l'avenir que l'énurésie ; il est sûr qu'on observe souvent des troubles psychiques plus marqués, et le traitement bien plus difficile ne peut être symptomatique et relève, dans la plupart des cas, de consultations spécialisées en psychiatrie de l'enfant.

2.3 Douleurs abdominales

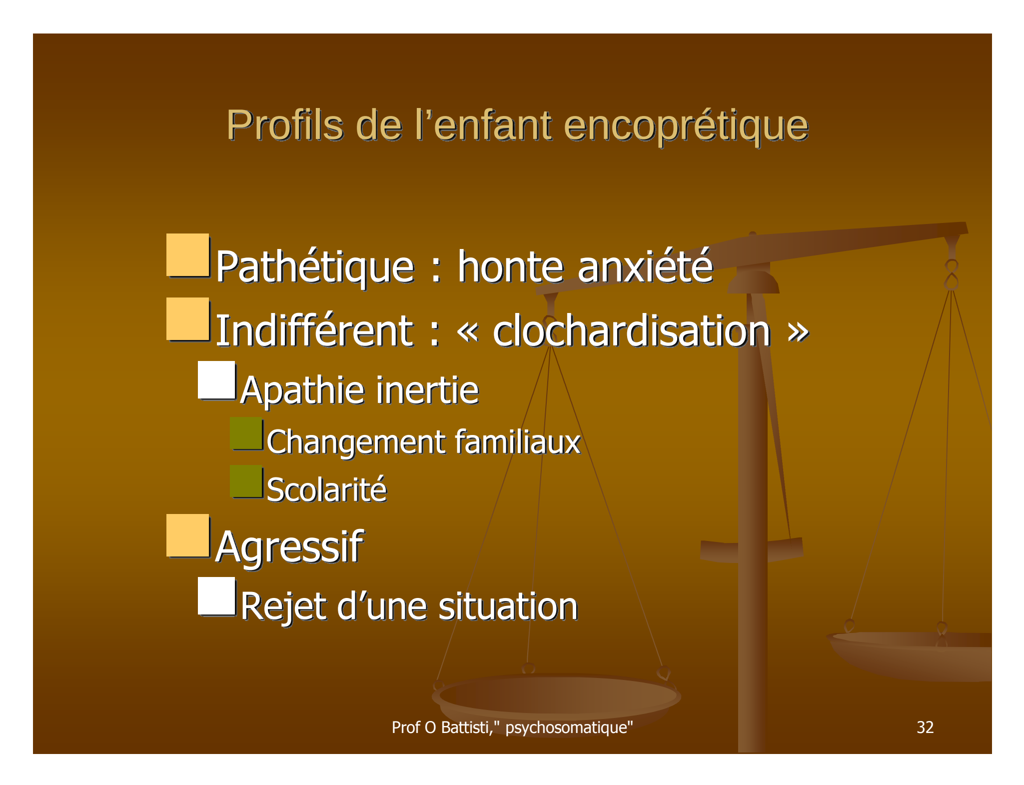
Le mal au ventre (ou "à l'estomac") est l'une des plaintes les plus fréquentes des enfants qui ont des troubles émotionnels. Ce peut être une réaction à un "forcing" alimentaire, l'expression d'une anxiété vive, un élément habituel chez un enfant ayant une tendance aux plaintes somatiques. Il peut survenir dans toutes les circonstances dans lesquelles d'autres enfants auraient des vomissements et il est souvent associé avec (ou remplacé par) des nausées et des vomissements. Une éventualité caractéristique est la survenue des douleurs le matin au moment de partir à l'école.
Le problème est de le distinguer des douleurs d'origine organique ; beaucoup d'appendicites sont enlevées à tort du fait d'un diagnostic insuffisant. A l'inverse, des appendicites véritables sont quelquefois méconnues, spécialement chez les enfants qui ont l'habitude de se plaindre de douleurs abdominales et/ou de nausées et vomissements.
Quelquefois des crises douloureuses abdominales ont pu être reconnues comme des équivalents épileptiques. C'est un diagnostic rare et difficile.

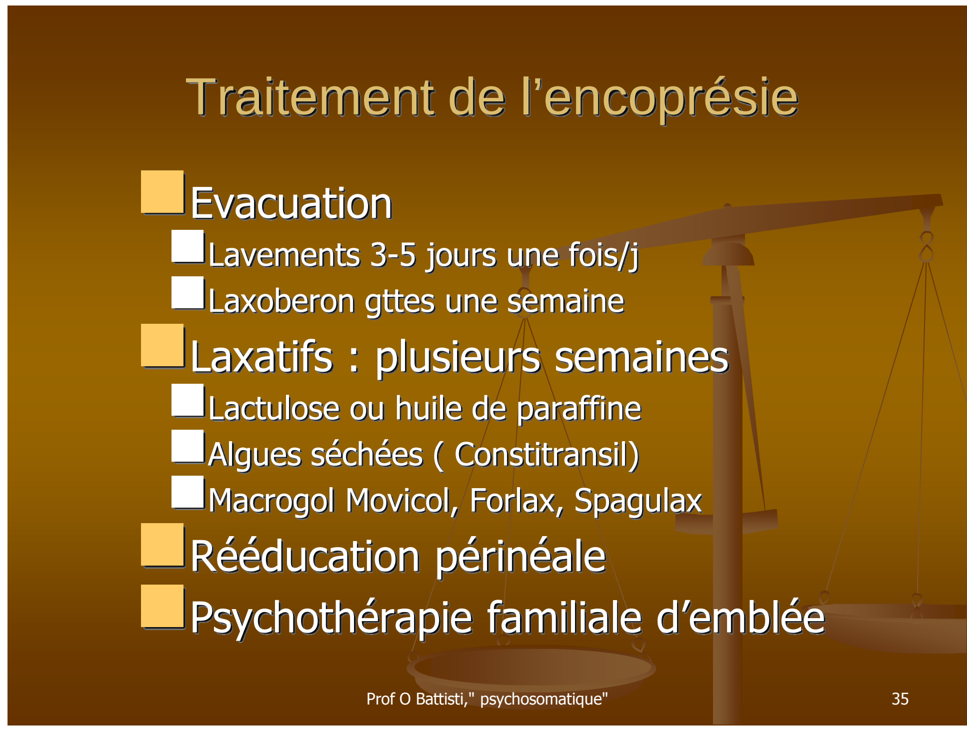
2.4 L'insomnie

L'insomnie apparait souvent à partir de la deuxième année, pouvant être en rapport avec de mauvaises conditions de sommeil (horaires anarchiques du coucher, suppression de la sieste pour que l'enfant dorme mieux la nuit, etc...) et aussi avec ce qui se déroule au cours de la journée (l'enfant est stimulé d'une façon intempestive, inadéquate et spécialement le soir, l'enfant est balloté d'un milieu de vie à un autre,...). Trois sortes d'insomnies ont été décrites (HOUZEL) :
- d'endormissement : opposition au coucher le plus souvent ;
- anxieuse : avec souvent des terrreurs nocturnes, des cauchemars ou encore des réveils anxieux,
- d'excitation ou joyeuse : éveil prolongé nocturne, avec une attitude volontiers tapageuse de l'enfant ; il semble que ce soit l'expression d'une lutte contre un vécu dépressif chez l'enfant.

Parmi les facteurs autres d'insomnie, citons :
- les affections somatiques, notamment infectieuses,

- les encéphalopathies, les grandes déficiences intellectuelles (oligophrénie),
- les psychoses infantiles,
- le nanisme dit psycho-social (réduction du state IV du sommeil),
- certains traitements (les barbituriques par exemple).





Les troubles de l’alimentation chez les adolescents : Les principes de diagnostic et de traitement

Comité de la médecine de l’adolescence, Société canadienne de pédiatrie (SCP)

Paediatrics & Child Health 1998;3(3):193-6

Contenu

Les troubles de l’alimentation sont des maladies complexes qui touchent de plus en plus les adolescents. Ils représentent la troisième maladie chronique en importance chez les adolescentes (1), leur incidence atteignant les 5 % (2,3), un taux en très forte hausse depuis trois décennies. On divise ces troubles en deux sous-groupes importants : une forme restrictive, selon laquelle l’apport alimentaire est gravement limité (anorexie mentale), et une forme boulimique, selon laquelle des fringales sont suivies de tentatives pour réduire au minimum les effets de cette suralimentation par des vomissements, des purgations, des exercices ou un jeûne (boulimie). L’anorexie mentale et la boulimie peuvent toutes deux s’associer à une morbidité biologique, psychologique et sociologique grave ainsi qu’à une mortalité importante.

Bien que les troubles de l’alimentation soient plus fréquents chez les adolescents, la documentation scientifique combine souvent les observations chez les adolescents avec celles chez les adultes ou ne portent que sur des échantillons adultes. Pourtant, les caractéristiques propres aux adolescents et le processus de développement de l’adolescence constituent souvent des critères essentiels pour établir le diagnostic, le traitement ou l’issue de ces troubles. Il convient donc de séparer et de distinguer les adolescents des adultes atteints. Le présent guide de pratique clinique porte sur les principaux problèmes abordés dans la documentation scientifique et représente le consensus de nombreux spécialistes en médecine de l’adolescence au sujet du diagnostic et de la prise en charge de ces adolescents.

Le Diagnostic

Les critères diagnostiques des troubles de l’alimentation, tels qu’ils sont décrits dans le DSM-IV (4), ne s’appliquent peut-être pas tous aux adolescents. En effet, la variation énorme entre le taux, le rythme et l’importance de la prise de poids et de taille des divers adolescents pendant une puberté normale, l’absence de menstruations au début de la puberté et le caractère imprévisible des cycles peu après l’apparition des premières règles ainsi que l’absence de prise de conscience psychologique de concepts abstraits (comme l’idée de soi, la motivation de perdre du poids ou les états affectifs) imputables au développement cognitif normal limitent l’application de ces critères diagnostiques

officiels aux adolescents. En outre, des caractéristiques cliniques comme le retard pubertaire, le retard staturopondéral ou l'acquisition insuffisante de minéraux osseux peuvent se présenter de manière infraclinique (5,6). Le recours à des critères stricts peut favoriser l'exclusion des premières manifestations et de la forme infraclinique (une condition préalable à la prévention primaire et secondaire) des troubles de l'alimentation et celle d'adolescents à l'attitude et aux comportements alimentaires très anormaux, comme ceux qui vomissent ou prennent régulièrement des laxatifs mais n'ont pas de fringales (7-9). Enfin, des habitudes alimentaires anormales peuvent détériorer la santé (10), même en l'absence des critères officiels de maladie. Pour toutes ces raisons, il est essentiel de diagnostiquer les troubles de l'alimentation chez les adolescents en tenant compte des aspects multiples et variés de la croissance pubertaire normale, du développement de l'adolescent et de la perspective d'une vie adulte en santé plutôt qu'en se fondant sur des critères officiels.

Position : En pratique clinique, il faut songer à un diagnostic de trouble de l'alimentation lorsque le patient adolescent adopte des pratiques malsaines de contrôle du poids ou se montre obsessif face à son alimentation, à son poids, à sa silhouette ou aux exercices physiques, et non seulement lorsqu'il correspond aux critères diagnostiques. On doit envisager la présence d'un trouble lorsque l'adolescent ne réussit pas à atteindre ou à conserver un poids, une taille, une constitution ou une étape de maturation sexuelle conformes à son sexe et à son âge.

Les complications médicales

Aucun système organique n'échappe aux effets des troubles de l'alimentation (11-15). Bien que les signes et les symptômes physiques d'un patient dépendent surtout des comportements relatifs au contrôle du poids, le professionnel de la santé doit tenir compte de la fréquence, de l'intensité et de la durée de ces complications ainsi que de la vulnérabilité biologique conférée par la maturité sexuelle du patient. La majorité des complications physiques des adolescents atteints semblent diminuer avec le rétablissement et la guérison du trouble de l'alimentation, mais certaines sont peut-être irréversibles. Les conséquences à long terme restent encore à établir.

Les complications médicales au potentiel irréversible chez les adolescents incluent le retard staturopondéral si le trouble se présente avant la fermeture de l'épiphyse (15-18), le retard ou l'arrêt pubertaire (6,16,17) et l'acquisition défectueuse du pic de la masse osseuse pendant la deuxième décennie de vie (6,20,21), ce qui accroît le risque d'ostéoporose à l'âge adulte. Ces facteurs mettent en lumière l'importance de la prise en charge médicale et d'une évaluation continue par des médecins qui comprennent la croissance et le développement normaux des adolescents.

Nous sanctionnons à la fois l'identification précoce des troubles de l'alimentation grâce à des critères larges tenant compte du développement et une intervention pratique afin de prévenir, de limiter ou de réduire les complications médicales, dont certaines mettent la vie en danger. Les adolescents qui limitent leur apport alimentaire, vomissent, se purgent, ont des fringales ou combinent ces comportements, qu'ils perdent ou non beaucoup de poids, doivent être traités même s'ils ne correspondent pas aux critères stricts de ces troubles.

Position : Étant donné les effets au potentiel irréversible des troubles de l'alimentation sur la croissance physique et affective et sur le développement des adolescents, le risque de décès et les données qui laissent supposer un meilleur résultat au moyen d'un traitement précoce, le seuil

d'intervention chez les adolescents doit être inférieur à celui chez les adultes. Le suivi médical doit se poursuivre jusqu'à ce que l'adolescent démontre qu'il a recouvré à la fois sa santé médicale et psychologique.

Les troubles nutritionnels

Les troubles nutritionnels sont la marque de commerce des troubles de l'alimentation et sont reliés à la gravité et à la durée des habitudes diététiques dysfonctionnelles. Même si des carences en minéraux, en vitamines et en oligoéléments peuvent se manifester, on ne les perçoit généralement pas à l'examen clinique (22). Cependant, il faut absolument identifier la carence énergétique (calories) et protéique, car ces éléments sont essentiels à la croissance (2). En outre, des données semblent démontrer que les adolescents atteints perdraient des éléments tissulaires essentiels, comme la masse musculaire, l'adiposité corporelle et les minéraux osseux (5,21,24) pendant une période de la croissance qui devrait comporter une importante augmentation de ces éléments. Une évaluation complète et continue de l'état nutritionnel représente la base de la prise en charge des troubles nutritionnels chez les adolescents souffrant de troubles de l'alimentation.

Position : L'évaluation et les soins continus des troubles nutritionnels chez les adolescents souffrant de troubles de l'alimentation devraient tenir compte des besoins nutritionnels propres à des patients en plein développement pubertaire et en pleine activité.

Les troubles psychologiques

Les troubles de l'alimentation qui évoluent pendant l'adolescence nuisent à l'adaptation au développement pubertaire (25) et à la réalisation des tâches du développement nécessaires pour devenir un adulte fonctionnel en santé. L'isolement social et les conflits familiaux surgissent alors même que la présence de la famille et des camarades devrait favoriser le développement (1,26). Les questions reliées à l'idée de soi, à l'estime de soi, à l'autonomie, à la séparation d'avec la famille, à la capacité d'avoir des relations d'intimité, aux troubles affectifs (dépression et angoisse, par exemple) et à l'abus d'intoxicants doivent être abordées selon la phase du développement (27).

Chez tous les patients, il faut évaluer la présence de troubles psychiatriques comorbides, incluant l'angoisse, la dépression, la dissociation et les troubles de comportement. Parce qu'en général, les adolescents habitent chez leurs parents ou interagissent avec leur famille tous les jours, il faut étudier le rôle de la famille pendant l'évaluation et le traitement.

Position : Il faut évaluer la présence de troubles psychiatriques comorbides chez tous les adolescents souffrant d'un trouble de l'alimentation. Les interventions en matière de santé mentale destinées à ces adolescents doivent tenir compte non seulement des caractéristiques psychopathologiques de ces troubles, mais aussi des tâches du développement à réaliser pendant l'adolescence et des enjeux psychosociaux propres à ce groupe d'âge. Pour la plupart des adolescents, la thérapie familiale doit constituer une partie importante du traitement.

Les directives de traitement

Étant donné les aspects biopsychosociaux complexes des troubles de l'alimentation chez les adolescents, l'évaluation et la prise en charge constante de ces troubles semblent optimales lorsqu'y participe une équipe interdisciplinaire composée de professionnels des secteurs médicaux, infirmiers, nutritionnels et psychothérapeutiques (27). La physiothérapie et l'ergothérapie peuvent représenter des ajouts utiles au traitement. Les dispensateurs de soins doivent être férus dans le traitement des troubles de l'alimentation et le travail avec les adolescents et leur famille. Il doivent aussi connaître le développement physique et affectif normal des adolescents.

Les traitements doivent être offerts tant en milieu ambulatoire qu'hospitalier (27,28). Certains facteurs justifient l'hospitalisation, y compris une malnutrition importante, un signe physiologique ou physique d'atteinte médicale (instabilité des signes vitaux, déshydratation ou déséquilibre électrolytique) même en l'absence d'une perte de poids importante, un arrêt de la croissance et du développement, un échec du traitement en milieu ambulatoire, un refus obstiné de s'alimenter, des fringales incontrôlables, des vomissements ou des purges, une dysfonction familiale qui empêche un traitement efficace et des urgences médicales ou psychiatriques aiguës (28). Les objectifs du traitement demeurent les mêmes à l'unité médicale ou psychiatrique, au programme de jour ou en milieu ambulatoire : aider l'adolescent à obtenir et à conserver un état de santé physique et psychologique satisfaisant.

La compétence et le dévouement des membres de l'équipe soignante travaillant exclusivement avec les adolescents et leur famille importent davantage que le lieu du traitement. Cependant, des lieux conventionnels comme l'unité de psychiatrie sont probablement moins bien adaptés que l'unité de médecine de l'adolescence, si une telle unité existe (18,28-30). Certaines données laissent supposer que les patients traités dans une unité de médecine de l'adolescence (dans un cadre ambulatoire ou hospitalier) s'en sortent mieux que ceux qui sont traités dans une unité psychiatrique conventionnelle avec des patients adultes (28-30). Une équipe interdisciplinaire qui fournit des soins continus complets, coordonnés et respectueux du développement facilite une transition souple entre les soins hospitaliers et les soins ambulatoires. Les spécialistes de la santé qui s'intéressent aux adolescents ont l'habitude de travailler non seulement avec les adolescents, mais aussi avec la famille, l'école, les entraîneurs et les autres organismes ou particuliers qui sont des influences importantes pour le développement sain des adolescents. Puisque les troubles de l'alimentation peuvent s'associer à des rechutes, à des récidives, à une permutation et à l'apparition subséquente d'autres troubles psychiatriques, l'efficacité du traitement dépend de sa fréquence, de son intensité et de sa durée, adaptées à la situation.

Position : Les adolescents souffrant de troubles de l'alimentation doivent subir une évaluation et un traitement centrés sur les caractéristiques biologique, psychosociale et sociale de ces maladies complexes et chroniques. L'évaluation et les soins continus doivent être de nature interdisciplinaire et fonctionnent mieux lorsque l'équipe se compose de médecins, d'infirmières, de diététistes et de psychothérapeutes. Le traitement doit être donné par des dispensateurs de soins qui possèdent des compétences dans la prise en charge de patients adolescents souffrant de troubles de l'alimentation et qui connaissent le développement physique et psychologique normal des adolescents. L'hospitalisation d'un adolescent souffrant d'un trouble de l'alimentation se révèle nécessaire en présence de malnutrition, de signe clinique de décompensation médicale ou psychiatrique ou d'échec du traitement en milieu ambulatoire. La fréquence, l'intensité et la durée du traitement continu doivent être adaptées au patient.

Les obstacles aux soins

Le traitement interdisciplinaire des troubles de l'alimentation peut être fastidieux, relativement long et extrêmement coûteux. La non-accessibilité à des équipes interdisciplinaires convenables ou un traitement insuffisant peut entraîner la chronicité, la morbidité psychiatrique ou sociale et même la mort. Certains régimes d'assurance provinciaux limitent l'accès à des soins privés comme les visites au diététiste ou au psychothérapeute. En raison du non-remboursement ou du faible remboursement des services psychosociaux, peu de personnes compétentes sont prêtes à soigner les adolescents et les jeunes adultes atteints de troubles de l'alimentation.

Certains adolescents plus âgés ne sont plus admissibles au traitement ou à l'assurance-maladie en raison des règlements provinciaux en matière d'assurance. Le retrait du traitement peut donc se produire à un âge auquel le départ de la maison, le chômage ou un emploi temporaire représentent la norme. Certains établissements affichent une limite d'âge nuisible au traitement et limitent l'accès aux soins pendant la transition entre les soins aux enfants et les soins aux adultes.

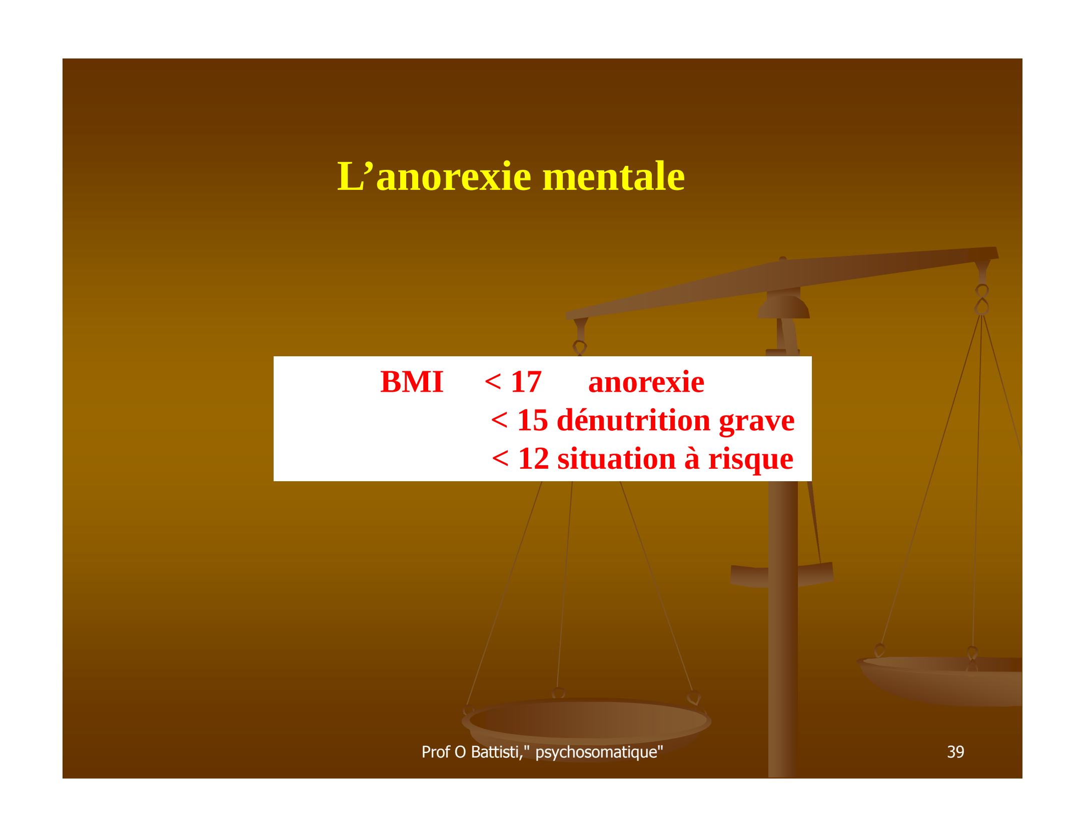
Des mesures législatives devraient garantir le remboursement des interventions effectuées par les nombreux spécialistes auprès des adolescents souffrant de troubles d'alimentation. La couverture d'assurance doit garantir que dans le cas des adolescents, le traitement est dicté par la gravité et l'importance de la situation clinique. La promotion de l'acceptation de la taille et de modes de vie sains, l'instauration de programmes de prévention pour les enfants à risque très élevé et des stratégies de diagnostic et d'intervention précoces doivent être favorisés.

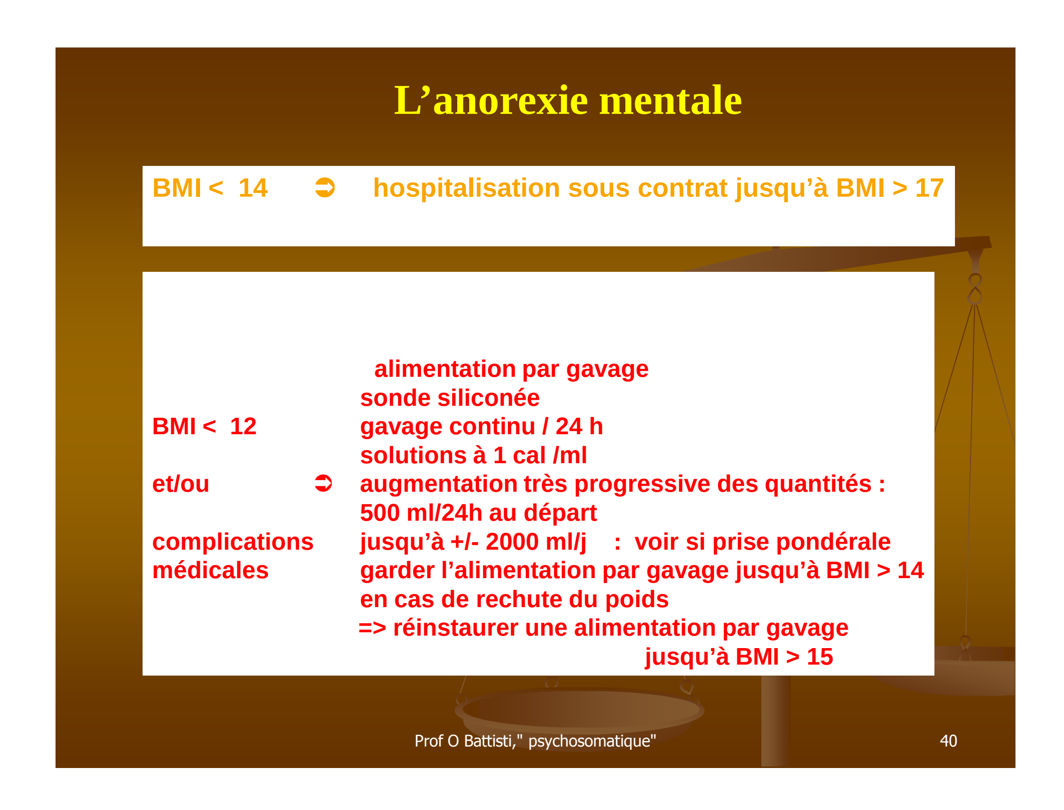
Position : La réforme de la santé devrait tenir compte des besoins des adolescents souffrant de troubles de l'alimentation et garantir que ceux-ci ne se verront pas refuser l'accès aux soins en raison d'un régime d'assurance-maladie insuffisant ou inexistant.

L'anorexie mentale: une situation sérieuse À prendre en charge en équipe

- Situation typique chez l'adolescent
- Beaucoup plus fréquent chez la fille
- Envisager la situation familiale: présence du père,…
- Mise-au-point nécessaire
- Une achalasie doit parfois être exclue

Prof O Battisti," psychosomatique" 38


L'anorexie mentale
BMI < 17 anorexie
< 15 dénutrition grave
< 12 situation à risque
Prof O Battisti," psychosomatique"
39


L’anorexie mentale
BMI < 14 ➲ hospitalisation sous contrat jusqu’à BMI > 17
alimentation par gavage
sonde siliconée
BMI < 12
gavage continu / 24 h
solutions à 1 cal /ml
et/ou ➲ augmentation très progressive des quantités :
500 ml/24h au départ
complications
jusqu’à +/- 2000 ml/j : voir si prise pondérale
médicales
garder l’alimentation par gavage jusqu’à BMI > 14
en cas de rechute du poids
=> réinstaurer une alimentation par gavage
jusqu’à BMI > 15
Prof O Battisti," psychosomatique"
40


L’anorexie mentale
Surveillance :
Ions Na, K, Ca, P
ECG
Echocardiographie
(! ! ! décompensation cardiaque, congestion)
Supplémentation
en phosphates lors de la rénutrition
de 780 à 1560 mg de phosphore élément PO par jour
Prof O Battisti," psychosomatique"
41

Constipation in children: Etiology and diagnosis

INTRODUCTION — Constipation is common among children, accounting for an estimated 3 to 5 percent of all visits to pediatricians. Estimates of the true prevalence of constipation vary between 1 and 30 percent, even when uniform criteria are used [1] . The peak prevalence is during the pre-school years in most reports. There is no consistent effect of gender on the prevalence of childhood constipation.

Complaints range from infrequent bowel evacuation, hard small feces, difficult or painful evacuation of large-diameter stools, and fecal incontinence (voluntary or involuntary evacuation of feces into the underwear, also known as encopresis) [2,3] . (See "Definition, clinical manifestations, and evaluation of functional fecal incontinence in children").

Although constipation is common and varies considerably in its severity, the complaint should not be ignored. The clinician has an important role in identifying the small fraction of children with organic causes of constipation. Moreover, children with functional constipation will benefit from prompt and thorough treatment interventions. Delayed or inadequate intervention may result in stool withholding behavior, with worsening constipation and psychosocial consequences.

The diagnosis and etiology of constipation in children will be reviewed here. The prevention and treatment of constipation is described separately. The evaluation of children with fecal incontinence, which is often but not always associated with constipation, also is reviewed separately. (See "Prevention and treatment of acute constipation in infants and children", see "Treatment of chronic functional constipation and fecal incontinence in infants and children" and see "Definition, clinical manifestations, and evaluation of functional fecal incontinence in children").

NORMAL STOOLING PATTERNS — Constipation is generally understood as a delay or difficulty in defecation, but the interpretation of the term "delay" varies broadly with age. Because of changes with growth and development, the frequency and type of stools must be interpreted in the context of the child's age and stage of maturation [4] .

- In the full-term newborn infant, the first bowel movement usually occurs within 36 hours of birth, but may happen later in infants who are born prematurely; 90 percent of normal newborns pass meconium within the first 24 hours of life.
- During the first week of life, infants pass a mean of four stools per day, although this is variable depending upon whether infants are breastfed or receiving formula.
- During the first three months of life, breastfed infants pass a mean of three stools per day, whereas formula-fed infants pass a mean of two stools per day [5,6]

- By 2 years of age, the number of bowel movements has fallen to just under two per day.
- After 4 years of age, it is slightly more than one per day.

The frequency of bowel movements is influenced by the mode of feeding and the type of formula [4,7] . Some normal breastfed newborns may stool with each feeding or may not have a bowel movement any more often than every 7 to 10 days. Formula-fed infants tend to have several each day, but there is variation between formulas. Some soy formulas tend to produce harder stools compared to milk-based formulas, while hydrolyzed casein formulas produce looser stools [4,7] .

The gradual decrease in bowel movement frequency with advancing age correlates with shorter transit time and varying patterns of colonic motility. The mean total gastrointestinal transit time is 8.5 hours at 1 to 3 months of age, 16 hours at 4 to 24 months, 26 hours at 3 to 13 years of age, and 30 to 48 hours after puberty [4] .

DEFINITIONS

Diagnostic criteria — Diagnostic criteria have been established by the panel of the Multinational Working Teams to Develop Criteria for Functional Disorders (Rome III) [8,9] . In contrast to the earlier Rome II criteria, fecal incontinence (now the preferred term over encopresis or soiling) was added as a diagnostic criterion for functional constipation, functional fecal retention was incorporated into the category of functional constipation, and the time requirement for chronicity was shortened to encourage earlier identification and treatment.

The Rome III report defines diagnostic criteria for the following categories of functional disorders of defecation in children:

- Functional constipation

- In infants and preschool children
- In children 4 to 18 years old

- Infant dyschezia
- Nonretentive fecal incontinence

The definition of functional constipation requires two of six criteria describing stool frequency, hardness, size, fecal incontinence, or volitional stool retention; the symptoms must be present for one month in infants and toddlers, and two months in older children (show table 1) [8,9] .

Infant dyschezia is defined as at least 10 minutes of straining and crying before successful passage of soft stool in an otherwise healthy infant younger than 6 months of age [9] . The symptom is caused by failure to relax the pelvic floor during the defecation

effort, and generally resolves spontaneously.

Fecal incontinence can occur in the context of functional constipation (80 percent), or without constipation ("nonretentive incontinence", 20 percent) [10] . Among children with constipation, there are no clear differences in pathophysiology or psychology between those with and without fecal incontinence. This issue is discussed in detail separately. (See "Definition, clinical manifestations, and evaluation of functional fecal incontinence in children").

Functional versus organic — The major causes of constipation in children can be divided broadly into two categories: functional and organic. At any age, it is important to distinguish between functional constipation and serious organic causes such as intestinal obstruction.

Functional constipation is an umbrella term describing persistent, difficult, infrequent, or seemingly incomplete defecation without evidence of a primary anatomic or biochemical cause [11] . Functional constipation accounts for most constipation-related symptoms in children and infants, except those presenting during the neonatal period, when organic causes are more likely. However, infant dyschezia is a frequent cause of constipation-like symptoms in neonates and young infants. (See "Diagnostic criteria" above).

Organic causes are responsible for fewer than 5 percent of children with constipation [4,12] . They include (show table 2A-2C):

- Anatomic malformations, such as anal stenosis, imperforate anus, anterior displaced anus, sacral teratoma (pelvic mass).
- Metabolic and gastrointestinal causes such as hypothyroidism, hypercalcemia, hypokalemia, cystic fibrosis, diabetes mellitus, multiple endocrine neoplasia type 2B, and gluten enteropathy (celiac disease).
- Neuropathic conditions such as spinal cord abnormalities or trauma, neurofibromatosis, static encephalopathy, tethered cord.
- Intestinal nerve and muscle disorders such as Hirschsprung disease, intestinal neuronal dysplasia, visceral myopathies or neuropathies.
- Abnormal abdominal musculature such as prune-belly, Down syndrome, and gastroschisis. (See "Prune-belly syndrome" and see "Clinical features and diagnosis of Down syndrome").
- Connective tissue disorders (eg, scleroderma).

- Certain drugs, such as antacids, opiates, and phenobarbital.
- Miscellaneous other disorders such as cow's milk protein intolerance; heavy metal (lead) ingestion; vitamin D intoxication, and botulism [6] .

ETIOLOGY OF FUNCTIONAL CONSTIPATION — There are three periods in which the infant and developing child are particularly prone to develop constipation. The first occurs after the introduction of cereals and solid food into the infant's diet, the second with toilet training, and the third during the start of school [4] . Each of these milestones represents potential challenges and a sense of achievement; on the other hand, each has the potential to convert defecation into an unpleasant experience. That unhappy experience may prompt the child to consciously or subconsciously try to avoid repeating it.

Painful defecation — Painful defecation is a crucial but often silent clue as a potential trigger to long-term constipation that must be investigated with care (show table 3). The frequency of painful defecation as a trigger for chronic constipation was estimated in a retrospective study of 227 children (35 percent of whom were younger than 3 years of age) who presented to a pediatric gastroenterologist with difficult defecation [13] . Of the younger children, 86 percent presented with pain, 71 percent with impaction, and 97 percent with severe withholding. The younger children had painful defecation for a mean of 14 ± 9 months before presentation. Of the older children, 85 percent presented with fecal soiling, 57 percent with pain, 73 percent with fecal impaction, and 96 percent exhibited withholding. Sixty-three percent of the children presenting with fecal soiling had a history of painful defecation beginning before 3 years of age.

These observations suggest that painful defecation frequently precedes chronic fecal impaction and fecal soiling. As a result, early, effective treatment of painful defecation in infancy might lower the incidence of chronic fecal impaction and fecal soiling in children of school age.

When the child avoids defecation because of pain, stool accumulates in the rectum and becomes hard, causing even more pain when they pass. With chronic rectal distention, the anal canal shortens, the internal anal sphincter dilates, and when the external anal sphincter relaxes, semisolid stool leaks onto the perianal skin and clothing. The initial problem must be addressed as soon as possible to avoid this ongoing spiral.

Children who avoid defecation because of a negative experience have a form of functional or behavioral constipation [14] . The only abnormal motor activity in most children with chronic constipation is found in the rectum, which may dilate to such an extent that insufficient pressure is generated to push the stool into the anal canal. Although some manometric studies have suggested that some constipated children have "anismus," (contraction of the external sphincter when they try to defecate) others have assessed this finding as merely the manometric equivalent of withholding [14] . The child's response to ignore the urge to defecate (initially a conscious decision) becomes automatic.

Toilet training issues — Toilet training is a developmental milestone that affects self-

esteem and independence. To master toileting, a toddler must develop the ability and interest in retaining a bowel movement until it can be released into the toilet. This behavior frequently leads to less frequent defecation, and sometimes to hard and painful stools. The problem may be exacerbated if toilet training is vigorously encouraged before the child is developmentally ready. Power struggles may develop if it is forced on a child by a parent, potentially leading to various problems, one of which is constipation.

The American Academy of Pediatrics emphasizes that parents should avoid pushing their children into toilet training, and instead, watch for signs that the child is developmentally ready [15,16] . Toilet training works best when it is aligned with the child's signs of readiness to progress past each phase. Visits to the healthcare provider can help parents anticipate the steps along the way in the process. (See "Toilet training").

Dietary considerations — The modern diet has been cited as the chief suspect in childhood constipation and related problems such as recurrent abdominal pain. Most studies indicate that fewer than 10 percent of children presenting with recurrent abdominal pain have an identifiable organic etiology [12] . Because constipation is a common complaint among children who present with chronic abdominal pain, the impact of diet should be thoroughly investigated.

Unlike previous generations, children today consume large amounts of highly processed food items at the expense of fruit, vegetables, or fiber. Functional constipation can be improved by providing appropriate amounts of fiber and fluids [17] .

A lack of fiber was revealed as a potential contributor to idiopathic chronic constipation in a large, case-control study in several counties in Greece, involving 291 children with constipation and 1602 controls ages 2 to 14 years [18] . Nutritional data were obtained from a three-day dietary record and a dietary history. Constipated children had lower intake of calories and nutrients, lower body weight/height, and higher prevalence of reported anorexia. Lack of dietary fiber was an independent predictor of chronic constipation. Nonetheless, chronic functional constipation frequently does not respond to treatment with added dietary fiber or fiber supplements. (See "Treatment of chronic functional constipation and fecal incontinence in infants and children").

While a balanced diet including fruits, vegetables, and fiber is recommended in all children and may be useful in preventing or treating mild constipation, there is little evidence that adding fiber to the diet is an effective treatment for severe constipation. (See "Treatment of chronic functional constipation and fecal incontinence in infants and children").

Food protein intolerance also may contribute to constipation. In particular, cow's milk allergy afflicts approximately two percent of infants younger than two years of age [19] . Clinical features range from immediate reactions (urticaria, angioedema) to intermediate and late-onset reactions including atopic dermatitis, infantile colic, gastroesophageal reflux, esophagitis, infantile proctocolitis, food-associated enterocolitis, and constipation. (See "Cow's milk intolerance" below and see "Dietary protein-induced proctitis/colitis, enteropathy, and enterocolitis of infancy").

Family history — Children in some families may be predisposed to developing constipation. In one longitudinal study, a family history of constipation was observed in more than one-half of children with chronic constipation and soiling seen over a seven-year period [20] . The reasons for this familial tendency are not clear, and may include shared genetic, environmental, or dietary factors [21] .

ORGANIC CAUSES — As noted above, there are multiple organic causes of constipation. Their relative frequency among constipated infants and children is not well defined. The following sections will focus on relatively frequent considerations in clinical practice and miscellaneous less common disorders that may be easy to miss (show table 4A-4F).

Cow's milk intolerance — Consumption of cow's milk has been associated with a variety of gastrointestinal disturbances including gastroesophageal reflux disease, enterocolitis, and constipation [22,23] . One of the most detailed studies to evaluate the association with constipation focused on 65 children (ages 11 to 72 months) with chronic constipation who had been referred to a pediatric gastroenterology clinic [24] . Patients were given cow or soy milk for two weeks; feedings were reversed after a one-week washout period. A response was defined as eight or more bowel movements during the treatment period.

A response was observed in 68 percent of children when fed with soy milk compared with none of the children with cow's milk. Responding children were more likely to have coexistent rhinitis, dermatitis, or bronchospasm, suggesting an allergic basis for symptoms. They were also more likely to have anal fissures and erythema or edema at baseline, evidence of inflammation of the rectal mucosa and signs of hypersensitivity (such as specific IgE antibodies to cow's milk antigens). (See "Dietary protein-induced proctitis/colitis, enteropathy, and enterocolitis of infancy").

Hirschsprung disease — Hirschsprung disease (HD) is a motor disorder of the colon caused by the failure of neural crest cells (precursors of colonic ganglion cells) to migrate completely during colonic development. As a result, the affected segment of the colon fails to relax, causing a functional obstruction. Hirschsprung disease is associated with several congenital abnormalities and syndromes including Down syndrome, and cardiac disease (especially septal defects). (See "Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease)").

Hirschsprung disease should be considered in the following circumstances [25] :

- Onset of symptoms in the first week of life
- Delayed passage of meconium (after 48 hours of life)
- Abdominal distension
- Vomiting
- A transition zone on a contrast enema

While HD is usually diagnosed in newborns or within the first few months of life, patients with less severe disease may not be diagnosed until later in childhood. Such

patients typically have a history of chronic constipation and failure to thrive. The physical examination may reveal a tight anal canal and empty ampulla.

Hirschsprung disease also may present initially as enterocolitis, a potentially life threatening illness in which patients have a sepsis-like picture with fever, vomiting, and diarrhea that can progress to toxic megacolon, a potentially life-threatening complication. Delay in diagnosis increases the risk for enterocolitis. This disorder arises most commonly between the second and third months of life [26] . Although uncommon, HD can be newly diagnosed in adults. (See "Emergency complications of Hirschsprung disease").

Cystic fibrosis — Cystic fibrosis (CF) is the most common fatal autosomal recessive disease among Caucasian populations, with a frequency of 1 in 2000 to 3000 live births. The usual presenting symptoms and signs include persistent pulmonary infection, pancreatic insufficiency, and elevated sweat chloride levels. However, many patients demonstrate mild or atypical symptoms, including constipation, and clinicians should remain alert to the possibility of CF even when only a few of the usual features are present.

Meconium ileus is the presenting problem in 10 to 20 percent of newborns with CF, and is virtually pathognomonic of the diagnosis. Episodes of small bowel obstruction also may occur in older children and adults, and have been variously termed "meconium ileus equivalent" or "distal ileal obstructive syndrome". Surgical intervention may be required to alleviate the obstruction, and may lead to recurrent problems from adhesions. (See "Clinical manifestations and diagnosis of cystic fibrosis").

Other causes

- Infantile botulism — Botulism is a rare but potentially life-threatening neuroparalytic syndrome resulting from the action of a neurotoxin elaborated by the spore-forming microorganism Clostridium botulinum. Infantile botulism is the most frequent form of the disease, with a mean of 71 cases annually in the United States and a mortality rate up to 5 percent. Honey has been directly linked to infant botulism. Corn syrup, although implicated, has never been directly linked with botulism. (See "Food poisoning in children").

Disease presentation and severity are quite variable in infant botulism, most likely as a result of size of the bacterial inoculum and host susceptibility. The initial presentation may simply involve constipation, shortly followed by weakness, feeding difficulties, descending or global hypotonia, drooling, anorexia, irritability, and weak cry. The autonomic nervous system is usually affected first with findings of dry mucous membranes, blood pressure instability, arrhythmias, as well as fecal and urinary retention. This is generally followed by descending motor weakness beginning with the cranial nerves, followed by trunk and then limb involvement. (See "Botulism").

- Lead poisoning — The clinical manifestations of lead poisoning vary depending

upon the lead level and the age of the exposed individual. Lead colic, which includes sporadic vomiting, intermittent abdominal pain, and constipation, may occur with a lead level as low as 60 microgram/dL (2.90 micromol/L). (See "Childhood lead poisoning: Clinical manifestations and diagnosis").

- Hypothyroidism — Constipation may be seen in children with congenital or acquired hypothyroidism. Symptoms and signs that may be present in the neonatal period include lethargy, slow movement, hoarse cry, feeding problems, constipation, macroglossia, umbilical hernia, large fontanels, hypotonia, dry skin, hypothermia, and prolonged jaundice. A few newborn infants with thyroid dyshormonogenesis have a palpable goiter, but it usually appears later. More than 95 percent of newborn infants with congenital hypothyroidism have few if any clinical manifestations of hypothyroidism because some T4 crosses the placenta. The most common manifestation of hypothyroidism in children with acquired hypothyroidism is short stature. (See "Clinical features and detection of congenital hypothyroidism", see "Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence", see "Diagnostic approach to short stature" and see "Clinical manifestations of hypothyroidism").

- Intestinal pseudo-obstruction — Chronic intestinal pseudo-obstruction is a rare, congenital, or acquired condition caused by a group of various types of nerve and muscle disorders that result in obstructive intestinal symptoms without any mechanical obstruction. Presenting symptoms depend upon the area of the gastrointestinal tract that is affected, and may include nausea, vomiting, abdominal pain, constipation, and/or other manifestations [27-31] . The majority of affected children have urologic abnormalities [32] . The primary forms are mostly congenital; secondary disorders are uncommon in children. Normal antroduodenal manometry rules out pseudo-obstruction [33] . Colonic transit time is typically very prolonged (all patients had CTT >96 hours in one study) [28] . (See "Chronic intestinal pseudo-obstruction").

- Neurologic handicaps — Children with neurologic impairments, particularly cerebral palsy and spinal dysraphism, often have problems related to defecation. Constipation is found in the majority of children with cerebral palsy, resulting from intestinal hypotonia and motor paralysis [4,30] . Children with neurologic handicaps often are fed through gastrostomy tubes with formulas containing

inadequate fiber, further contributing to constipation. (See "Clinical features and diagnosis of cerebral palsy" and see "Myelomeningocele", section on Neurogenic bowel).

- Anorectal anomalies — The abnormalities of anorectal development represent a spectrum from high imperforate anus to anteriorly displaced anus [34] . In the majority of cases of imperforate anus, a fistula is present, and the anomaly may be overlooked initially because some meconium may be passed through the fistula or vaginal opening (show figure 1).

An anteriorly displaced anus ("ectopic anus") probably causes constipation only when the anus is substantially displaced [35,36] . There is little evidence that mild or moderate anterior displacement of the anus contributes to constipation [37,38] .

The abnormality is suggested by noting that the anal opening is not located in the center of the pigmented area of the perineum (show figure 2A-2B). The diagnosis is supported by measuring the Anal Position Index (API), also known as the anogenital index. The API is defined by the following ratios [39] .

Girls: Anus-fourchette/coccyx-fourchette
mean ± SD for API is 0.45 ± 0.08

Boys: Anus-scrotum/coccyx-scrotum
mean ± SD for API is 0.54 ± 0.07

Some studies define anteriorly displaced anus as an API <2 SD from the mean (eg, <0.29 in girls and <0.40 in boys) [39] . By definition, these cutoffs identify approximately 4 percent of infants with the most anteriorly located anuses. If intractable constipation is present, these children should be evaluated by an expert for consideration of anorectal surgery [35,36] .

Other studies use cutoffs of <0.34 for girls and <0.46 for boys, definitions that lead to very high rates of anteriorly displaced anus (43 percent of girls and 25 percent of boys) [37] . These cutoffs do not appear to be useful in identifying clinically relevant anterior displacement, as there is no correlation with constipation [37,38] . Because of these variable findings, we suggest using the API only as a guide; decisions about surgery should not be based purely on the basis of the API.

- Extremely low birth weight — Extremely low birth weight infants with neurodevelopmental impairment appear to be at increased risk of constipation at school age. This was illustrated by one report, in which one-third of children who had birth weight less than 750 g had constipation lasting at least until adolescence [40] . These patients had significantly higher rates of neurosensory

impairment and lower mean IQ scores on the Wechsler Intelligence Scale for Children III (WISC III) compared with birth weight-matched controls without constipation. They also appeared to have significantly higher rates of associated toileting problems, including encopresis and stool withholding.

- Multiple endocrine neoplasia type 2 — Constipation may be one of a number of gastrointestinal symptoms appearing very early in life in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) syndromes [41] . In one review, all patients with MEN2A-HD were operated on for presumed Hirschsprung disease 2 to 63 years before being diagnosed with MEN2. All patients responding were underweight as infants and had symptoms of abdominal pain, distention, and constipation. Some also manifested hematochezia, emesis, or intermittent diarrhea before surgery. The majority of patients with MEN2B also had gastrointestinal symptoms 1 to 24 years before being diagnosed with MEN2, including flatulence (86 percent), abdominal distention or being underweight as a child (64 percent), abdominal pain (54 percent), constipation or diarrhea (43 percent), difficulty swallowing (39 percent), and vomiting (14 percent). (See "Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2").

- Intestinal neuronal dysplasia — Intestinal neuronal dysplasia (IND) is diagnosed based on histologic abnormalities in rectal suction biopsies among infants or older children with chronic constipation. Features include hyperganglionosis, in which the ganglia are giant or ectopic, and increased acetylcholinesterase staining [42] . Similar changes may be seen proximal to the aganglionic segment in Hirschsprung disease.

There is some controversy whether this histological appearance is a developmental abnormality of the intestinal submucosal and myenteric parasympathetic nervous system, a consequence of chronic constipation, or a variant of normal intestinal development [43] . Considerable inter-observer variation in interpreting the histologic findings further complicates the diagnosis.

One study examined long-term outcomes in 105 patients presenting with constipation and histologic abnormalities consistent with IND type B, and managed conservatively with diet, laxatives, and sometimes anal dilatations [42] . Most of the patients presented during the first year of life. Ninety-four percent of patients had normal or near-normal defecation at 5 to 10 years of follow-up, suggesting gradual improvement over time.

EVALUATION — Evaluation of a child with constipation relies primarily on a focused history and physical examination (show table 5), with particular attention to common

causes of constipation and to exclude the rare but most serious organic causes of the symptom (show table 6). The history should be obtained from the parents and the child, if appropriate. The partnership established with the family should continue until the constipation is resolved, to ensure that symptoms do not progress into a worse problem [44] .

Constipation and enuresis — Anorectal and lower urinary tract function are interrelated. As a result, constipation is often associated with voiding dysfunction and enuresis. This relationship between abnormal bowel and bladder function is referred to as the dysfunctional elimination syndrome (DES). Enuresis is commonly associated with functional constipation, but neurogenic disorders must also be excluded. Successful treatment of the constipation is an important component of treating the voiding dysfunction [45] . (See "Etiology and clinical features of voiding dysfunction in children", section on Constipation).

Distinguishing functional from organic causes — During the initial assessment, particular attention should be given to features that raise suspicion for an organic cause, listed here. Specific signs and symptoms of the diseases causing constipation are discussed by disease state. (See "Organic causes" above).

Warning signs suggesting the possibility of organic causes include [6,46] :

- Delayed growth
- Delayed passage of meconium (after 48 hours of life) (show table 7)
- Urinary incontinence or bladder disease
- Passage of blood (unless attributable to an anal fissure)
- Constipation present from birth or early infancy
- Acute constipation
- Fever, vomiting, or diarrhea
- Extraintestinal symptoms

Findings supporting a functional etiology include:

- Onset of constipation coincides with dietary change (eg, introduction of cow's milk), toilet training, or painful bowel movement
- Stool withholding behavior (show table 3)
- Good response to conventional laxatives

Assessment of environmental factors — When functional constipation is suspected, particular attention should be given to environmental factors that may have influenced the child's bowel activities. These factors include a history of painful evacuation, stool withholding, introduction of cow's milk, and poor diet (show table 8). (See "Etiology of functional constipation" above).

If practicable, parents should prepare a five- to seven-day symptom and dietary history before bringing the child to see the pediatrician [47] , taking care to record stool frequency, appearance, and any pain involved. The point at which the constipation was first noted, and any potential relationship with a coinciding event, should be sought.

Infants — Apparent straining during defecation in an infant does not necessarily indicate constipation; if accompanied by the passage of soft stools in an otherwise healthy infant this symptom is known as "infant dyschezia". The symptom is caused by failure to relax the pelvic floor during the defecation effort. In addition, infants also have inadequate abdominal muscles to fix the abdominal wall to produce a valsalva maneuver. Reassurance of the parents is appropriate; rectal stimulation may be counterproductive and laxatives are generally unnecessary. The problem usually resolves spontaneously. Infants also can learn withholding behavior and stiffen their body and turn red in the face as they hold back. This withholding behavior may be triggered by painful bowel movements from formed stools or anal fissures. (See "Diagnostic criteria" above).

Organic causes of constipation should be considered if the straining behavior is accompanied by hard stools or warning signs are present; the most important etiologies to consider in this age group are Hirschsprung disease and cystic fibrosis. In particular, a history of delayed passage of meconium should raise concerns about the possibility of Hirschsprung disease; more than 90 percent of normal newborns, but only 10 percent of infants with Hirschsprung disease, pass meconium within the first 24 hours of life. (See "Distinguishing functional from organic causes" above and see "Organic causes" above).

PHYSICAL EXAMINATION — The physical examination should include an evaluation of the perianal area, including the appearance and location of the anus, sensory and motor function, and digital rectal examination.

External examination — Findings suggestive of spinal dysraphism include sensory and motor deficits, a patulous anus, urinary incontinence, an absent cremasteric reflex, increased pigmentation, vascular nevi, or hair tufts in the sacrococcygeal area [4] . (See "Other causes" above).

The abnormalities of anorectal development represent a spectrum from high imperforate anus to anteriorly displaced anus [34] . The rectum may communicate with the vagina (high imperforate anus), or at any place along the midline between the fourchette/scrotum and the normal anal location (show figure 1). When the communication is abnormally close to the fourchette or scrotum, the anus is considered "anteriorly displaced" or "ectopic" (show figure 2A-2B).

An anteriorly displaced anus is easily overlooked. The abnormality is suggested by noting that the anal opening is not located in the center of the pigmented area of the perineum. The diagnosis is supported by measuring the Anal Position Index (API), which is defined as the ratio of the anus-fourchette/scrotum distance to the coccyx-fourchette/scrotum distance. Measurements are most easily made by placing a strip of clear tape on the longitudinal axis of the perineum, marking the positions of the coccyx, anus, and fourchette/scrotum, then removing the tape for measurement against a

standard ruler. Normal ratios are discussed above. (See "Other causes" above).

Digital examination — The digital rectal examination should not be overlooked [48] . In functional constipation, the examination usually reveals a distended rectum that is full of stool.

Findings suggestive of Hirschsprung disease include a tight anal canal with an empty ampulla. In addition, infants often have gross distention of the abdomen and failure to thrive. (See "Hirschsprung disease" above and see "Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease)").

Hemoccult testing of the stool should be performed in most cases, particularly in infants with constipation, in whom subclinical milk protein intolerance may present as constipation. In infants and children with marked abdominal distension or who are ill-appearing, hemoccult positive stools may indicate enterocolitis, and the patient requires prompt further evaluation. (See "Cow's milk intolerance" above, see "Dietary protein-induced proctitis/colitis, enteropathy, and enterocolitis of infancy", see "Hirschsprung disease" above, and see "Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease)").

DIAGNOSTIC TESTING — In most cases, organic causes of constipation can be excluded on the basis of a careful history and physical examination. If warning signs of possible organic constipation are present, focused laboratory and radiographic testing should be performed.

Laboratory — Laboratory and radiographic testing should be selected based upon the history and physical examination. For the majority of children whose presentation is typical of functional constipation, laboratory testing is pursued only if the patient fails to respond to a well-conceived and carefully administered intervention program, including disimpaction, frequent and effective use of laxatives, and behavioral management. In contrast, laboratory testing is performed early in patients with signs or symptoms suggestive of an organic cause of constipation, such as the following clinical situations:

- Infants with significant constipation from the neonatal period, especially those with delayed passage of meconium — Perform a barium enema ("unprepped", ie, without measures to remove stool from the rectum) to investigate the possibility of Hirschsprung disease (show radiograph 1A-1B). Some providers use anorectal manometry as the initial investigation. In very young infants, the barium enema may be normal and the diagnosis must be established by rectal biopsy. (See "Hirschsprung disease" above and see "Congenital aganglionic megacolon (Hirschsprung disease)").

- Children with a history of rectosigmoid impaction, especially in association with encopresis [49-51] — Perform urine analysis and urine culture. Fecal impaction may predispose to urinary tract infections due to the mechanical effects of the

distended rectum compressing the bladder.

- Children with failure to thrive or recurrent abdominal pain — Perform a complete blood count and serologic screening for celiac disease (usually IgA antibodies to tissue transglutaminase). Celiac disease is common in most populations and may present with minimal symptoms, including constipation. (See "Clinical manifestations and diagnosis of celiac disease in children").

- Children with evidence of spinal dysraphism or neurological impairment of the perianal area or lower extremities — Perform plain films of the lumbosacral spine, and consider magnetic resonance imaging to investigate the possibility of tethered cord and spinal cord tumors [52] .

- Children with impaired linear growth and depressed reflexes — Obtain serum levels of thyroid stimulating hormone to exclude hypothyroidism.

- Children at risk for electrolyte disturbances (eg, those with metabolic abnormalities or inability to tolerate adequate fluids) — Check serum calcium and electrolytes.

- Children at risk for lead toxicity — Screen for lead toxicity with a blood lead level. Screening recommendations vary by community. Children at particular risk include those with pica, developmental disabilities, living in housing built before 1950 or housing that recently has been renovated, or with a family history of lead poisoning in a sibling. (See "Childhood lead poisoning: clinical manifestations and diagnosis" and see "Screening tests in children", section on Lead).

- Children in whom the diagnosis of constipation remains equivocal — A plain abdominal film can be helpful to document retained stool when there is inadequate historical information or the physical examination is limited by patient cooperation, obesity, or when it is deferred for psychological considerations. However, it should be recognized that plain films are not particularly specific for constipation, and they rarely add to the diagnosis if the rectal examination reveals a large amount of retained stool. Thus, they should not be used as a substitute for a thorough history and physical examination.

This list is not exhaustive and specific laboratory testing may be considered in any patient with an atypical presentation.

Motility testing — Motility testing is typically considered in patients who have no obvious organic cause of constipation and who fail to respond to aggressive treatment of functional constipation.

Colon transit studies — Colonic transit studies (using ingested markers) can help distinguish motility disorders from outlet obstruction. A subset of children with intractable constipation have abnormally slow movement of food residue through the colon, a condition generically referred to as "slow-transit" constipation. However, it remains unclear whether this group of children is distinct from those with functional constipation, many of whom have relatively delayed colonic transit. Therefore, slow transit constipation is a clinical description rather than a disease. Typical features of children with slow transit constipation are delayed passage of the first meconium stool beyond 24 hours of age, symptoms of severe constipation within a year, or treatment-resistant encopresis at 2 to 3 years of age, and soft stools despite infrequent bowel actions [53,54] .

Colonic transit time can be measured using colon transit studies, which permit determination of segmental and total colon transit while providing an objective measure of the severity of constipation [55] . Simple transit studies can be done using a variety of radiopaque markers. One of the easiest techniques is to have the child swallow a capsule containing 24 radiopaque markers (Sitzmark capsules) once a day for three days. Plain radiographs are taken on the fourth day (and sometimes also on the seventh day), and analyzed for the number and location of retained markers [56] . Ideally, any fecal impaction should be relieved, and laxatives should be discontinued several days prior to performing the study.

The colonic transit time using this technique is calculated with the following formula:

- For the day 4 films

Colonic transit time (hours) = # markers remaining x 1.0

(where 1.0 = 72 hours/72 markers ingested)

- For the day 7 films

Colonic transit time (hours) = # markers remaining x 2.3

(where 2.3 = 168 hours/72 markers ingested)

If capsules containing 20 (rather than 24) radioopaque markers are used, the constants 1.2 is used for the day 4 calculation, and 2.8 for the day 7 calculation.

In one study of adolescents, CTT was 58.3 for those with constipation, and 30.2 hours for those without constipation [56] . CTT >100 hours is considered to be a significantly

delayed, termed "Pediatric slow transit constipation" [54] .

Transit time also may be analyzed by colonic segment, using similar calculations. If capsules containing radiopaque markers are not available, the test can be performed using segments of number 10 radiopaque nasogastric tube cut into 1 cm lengths.

Most children with slow transit constipation have no identifiable underlying disease. They are managed in the same way as other children with functional constipation, but they have a worse prognosis for prompt recovery [57] . Such children may require further evaluation and may respond to stimulant laxatives. A few have disorders associated with colonic dysmotility, which include intestinal neuronal dysplasia and intestinal neuronal dysplasia type B. (See "Other causes" above).

This study also may help to identify patients with outlet obstruction, manifested by accumulation of markers in the rectosigmoid area. Patients with outlet obstruction may require a biopsy to evaluate for Hirschsprung disease or other neuromuscular disorders [4] . However, this pattern also may be seen in patients with fecal impaction, and in those with abnormal responses of the pelvic floor muscles during defecation. (See "Organic causes" above and see "Etiology and evaluation of chronic constipation in adults", section on Outlet delay).

Anorectal manometry — Anorectal manometry involves placement of a catheter containing pressure-transducing sensors into the rectum, thereby permitting measurement of neuromuscular function of the anorectum. The procedure includes measurements of the rectoanal inhibitory reflex (which is absent in Hirschsprung disease), rectal sensation and compliance, and squeeze pressures. The test is performed mainly in children with intractable constipation that restricts their lifestyle, or when there is suspicion of intestinal pseudo-obstruction or Hirschsprung disease [4,30,49,58,59] . (See "Organic causes" above).

INFORMATION FOR PATIENTS — Educational materials on this topic are available for patients. (See "Patient information: Constipation in infants and children"). We encourage you to print or e-mail this topic, or to refer patients to our public web site www.uptodate.com/patients, which includes this and other topics.

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS — The following recommendations are consistent with guidelines developed by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and endorsed by the American Academy of Pediatrics (available at: http://www.naspghan.org/) [26] .

- Constipation is generally understood as a delay or difficulty in defecation, but in children, the interpretation of the term "delay" varies broadly with age. Because children are growing and developing, the frequency and type of stools must be interpreted in the context of the child's age and stage of maturation. (See "Normal stooling patterns" above).

- Functional constipation is defined by the presence of at least two of six criteria

describing stool frequency, hardness, size, fecal incontinence, or volitional stool retention; the symptoms must be present for one month in infants and toddlers, and two months in older children (show table 1). The diagnosis also requires exclusion of organic causes of the symptoms. (See "Diagnostic criteria" above and see "Functional versus organic" above).

- Infant dyschezia refers to the symptom straining and crying before successful passage of soft stool in an otherwise healthy infant younger than 6 months of age. Reassurance of the parents is appropriate; rectal stimulation may be counterproductive and laxatives are generally unnecessary. (See "Infants" above).

- Fecal incontinence (encopresis) is usually a consequence of underlying constipation. Less commonly, fecal incontinence may occur in the absence of constipation, in which case it is termed "nonretentive" fecal incontinence. (See "Diagnostic criteria" above and see "Definition, clinical manifestations, and evaluation of functional fecal incontinence in children").

- Functional constipation accounts for most constipation-related symptoms in children past the neonatal period. It can often be traced to a painful, frightening, or otherwise distressing experience associated with defecation that the child wants to avoid repeating and, therefore, refrains from evacuation. Functional constipation can generally be diagnosed based upon the history and physical examination, both of which should be normal except for stool retention (show table 5). (See "Distinguishing functional from organic causes" above).

- Organic causes are responsible for fewer than 5 percent of children with constipation but include multiple diagnostic considerations (show table 4A-4F). Particular attention should be given to features of the history and physical examination that should raise suspicion for an organic cause. (See "Distinguishing functional from organic causes" above).

- Laboratory and radiographic testing should be selected based upon the history and physical examination. For the majority of children whose presentation is typical of functional constipation, laboratory testing is pursued only if the patient fails to respond to a well-conceived and carefully administered intervention

program, including disimpaction, frequent and effective use of laxatives, and behavioral management. In contrast, laboratory testing is performed early in patients with signs or symptoms suggestive of an organic cause of constipation. (See "Diagnostic testing" above).

- Signs and symptoms suggestive of Hirschsprung disease include delayed passage of meconium (after 48 hours of life), failure to thrive or delayed growth, vomiting, abdominal distension, and a tight anal canal with an empty ampulla. Affected children may also present initially with enterocolitis, in which patients have a sepsis-like picture with fever, vomiting, and diarrhea which can progress to toxic megacolon. (See "Hirschsprung disease" above).

- Cow's milk protein intolerance is a relatively frequent cause of constipation in infants and young children. The diagnosis is suggested by onset of symptoms coinciding with an increase in cow's milk in the diet, and is generally confirmed and treated by substitution of soy or hydrolyzed protein in the formula. (See "Cow's milk intolerance" above).